



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА РЕВМАТОЛОГИЈА**

**Докторска дисертација**

**КЛИНИЧКО-ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТАП КОН ПРОЦЕНКА  
НА КОРОНАРНА АТЕРОГЕНЕЗА  
КАЈ БОЛНИ СО СИСТЕМСКИ ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС**

**Докторанд:** Емилија Сандевска, Универзитетска клиника за ревматологија,  
Медицински факултет, УКИМ, Скопје

**Ментор:** Проф.д-р Даниела Поп Ѓорчева, Институт за патофизиологија и  
нуклеарна медицина, Медицински факултет, УКИМ, Скопје

# БЛАГОДАРНОСТ

Една идеја родена во 2012 година, конечно стана реалност и преточена е во овој научен труд.

Во изработката на овој труд голема благодарност изразувам на мојот ментор проф. д-р Даниела Поп Горчева за идејата за овој труд, за советите и севкупната стручна помош без кои овој труд немаше да ја добие посакуваната целина.

Изразувам благодарност на семејството (мојот сопруг и трите ќерки) кои за цело време на изработката на трудот имаа трпение и ми даваа морална поткрепа и во најтешките мигови.

Изразувам благодарност во моите родители за жртвувањето, одвоеното време, подршката и љубовта.

Благодарност на моите колеги и сите вработени во ЈЗУ Универзитетска клиника за ревматологија за разбирањето, помошта, подршката во реализирањето на трудот.

Благодарност на колегите и вработените во ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија за помошта и подршката во изработката на трудот.

Благодарност на колеги и сите вработени во Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина, без кои овој труд немаше да се оствари.

На крај, сакам да им се заблагодарам на сите пријатели и познаници кои ме подржуваа при изработката на трудот.

## СОДРЖИНА

ИЗВАДОК.....	7
ABSTRACT.....	9
КРАТЕНКИ.....	11
1. ВОВЕД.....	13
1.1. Кардиоваскуларни заболувања при СЛЕ.....	16
1.2. СЛЕ и атерогенеза.....	21
1.2.1. Епидемиологија на атеросклерозата при СЛЕ.....	21
1.2.2. Карактеристики и специфики на атеросклерозата при СЛЕ.....	22
1.2.3. Молекуларни механизми на атерогенеза при СЛЕ.....	23
1.2.4. Молекуларни биомаркери на атерогенеза при СЛЕ.....	26
1.3. Ризичен профил за атеросклероза при СЛЕ, базиран врз рутинските клиничко-дијагностички показатели.....	27
1.3.1. Традиционални фактори на ризик за атеросклероза.....	28
1.3.2. СЛЕ – специфични фактори на ризик за атеросклероза.....	30
1.3.2.1. Активност на СЛЕ и атерогенеза.....	30
1.3.2.2. Имунолошка активност на СЛЕ и атерогенеза.....	31
1.3.2.3. Амбивалентен ефект на анти СЛЕ терапијата врз атерогенезата.....	32
1.3.2.4. Биомаркери на инфламација и ендотелна дисфункција при СЛЕ и атерогенеза.....	32
1.4. Клиничко-дијагностичка проценка на атеросклероза при СЛЕ.....	34
1.4.1. Дијагностичка визуелизација на атеросклерозата.....	34
1.4.1.1. Проточно-посредувана дилатација на брахијалната артерија.....	35
1.4.1.2. Брзина на пулсен бран или PWV (pulse wave velocity).....	35
1.4.1.3. Ултрасонографија (УС) на каротидни артерии – дебелина на интима медија и визуелизација на атероматозни плаки.....	36
1.4.1.4. Electron-beam CT визуелизација и квантификација на атероматозните плаки.....	37
1.4.1.5. Дијагностички методи за визуелизација на миокардните перфузии и функционални нарушувања при СЛЕ асоцирана атеросклероза – МПС, ПЕТ, УС и НМР.....	37
2. МОТИВ.....	39

3. ХИПОТЕЗА.....	40
4. ЦЕЛИ.....	41
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	42
5.1. МАТЕРИЈАЛ / ИСПИТАНИЦИ.....	42
5.2. МЕТОДИ.....	43
5.2.1 Клиничко-лабораториска дијагностика на СЛЕ.....	43
5.2.2 Клиничко-лабораториска дијагностика на КАБ.....	46
5.2.3. Дијагностика на КАБ со методот на Миокардна перфузиона сцинтиграфија (МПС) со <sup>99m</sup> TcMIBI во ЕКГ-синхронизиранiot СПЕКТ модалитет.....	49
5.2.4. Визуелна анализа на перфузионо-функционална студија - (“Gated” студија)..	60
5.2.5. Квантификација на глобалната левовентрикуларна функција.....	60
5.2.6. Индекс на транзиторна исхемична дилатација (ТИД).....	61
5.2.7. Однос Бел дроб/Срце.....	62
6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....	64
7. РЕЗУЛТАТИ.....	65
7.1.Значење на проблемот на атерогенеза при СЛЕ – епидемиолошки факти.....	65
7.1.1. Познатото и непознатото во патофизиологијата на атерогенеза при СЛЕ.....	66
7.1.2. Скрининг на СЛЕ-пациентите на КАБ во секојдневната ревматолошка пракса .....	68
7.1.3 Како до дијагностичко-тријажен алгоритам- наша студија?.....	68
7.2. Резултати - Дел 1: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со контролните испитаници.....	69
7.3. Резултати - Дел 2: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаници со нормален и со патолошки МПС наод.....	80
7.4. Резултати - Дел 3: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците и контролните испитаници со патолошки МПС наод.....	92
7.5. Резултати - Дел 4: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ испитаниците и контролните испитаници со нормален МПС наод.....	102
7.6. Резултати - Дел 5: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците, постари и помлади од 45 години.....	109

7.7. Резултати - Дел 6: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со контролните испитаници, постари од 45 години.....	121
7.8. Резултати - Дел 7: Споредба на на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со контролните испитаници, помлади од 45 години.....	131
8. ДИСКУСИЈА.....	139
8.1 Дискусија - Дел 1.....	139
8.1.1 Избор на критериум за спарување на споредуваните групи – СЛЕ како независен проатероген ризик фактор за КАБ!.....	139
8.1.2 Избор на СЛЕ-испитаниците според карактеристиките на СЛЕ.....	145
8.1.3 Избор на споредбените групи според клиничката презентција на КАБ.....	146
8.1.4 Детекција на миокардни перфузиони нарушувања со МПС како дијагностички сурогат на атеросклероза.....	146
8.2 Дискусија - Дел 2.....	150
8.2.1 Традиционални ризик фактори кај СЛЕ испитаниците со нормален и патолошки МПС.....	150
8.2.2 СЛЕ-поврзани ризик фактори кај СЛЕ, кај СЛЕ испитаниците со нормален и патолошки МПС.....	153
8.2.3 Клиничка презентација на коронарната атерогнеза кај СЛЕ испитаниците со нормален и патолошки МПС наод.....	162
8.2.4 МПС карактеристики на детектираните миокардни перфузиони нарушувања .....	162
8.2.5 Зголемена ДК и дијастолна дисфункција.....	165
8.3 Дискусија - Дел 3.....	168
8.3.1 МПС карактеристики на миокардните перфузиони нарушувања кај СЛЕ испитаници и контролни испитаници.....	169
8.3.2 ДК и функционален статус на ЛК во испитуваните групи.....	176
8.4 Дискусија - Дел 4.....	178
8.5 Дискусија - Дел 5.....	181
8.6 Дискусија - Дел 6.....	189
8.7 Дискусија - Дел 7.....	193
9. ЗАКЛУЧОЦИ.....	198
9.1 Заклучоци за преваленцата на атеросклероза кај СЛЕ.....	198

9.2 Заклучоци за традиционалните ризик фактори.....	199
9.3 Заклучоци за СЛЕ-специфичните ризик фактори за атерогенеза.....	200
9.4 Заклучоци за миокардно-перфузиониот статус проценет со МПС.....	201
9.5 Заклучоци за функционалниот статус на ЛК при СЛЕ.....	201
9.6 Општи препораки.....	202
10. ЛИТЕРАТУРА.....	203

## ИЗВАДОК

**Вовед:** Бројни епидемиолошко-клинички студии го потврдуваат силниот проатероген потенцијал на системскиот лупус еритематозус (СЛЕ), притоа со забрзан тек на атерогенеза, доминација на нејзината субклиничка форма и афектираност на помладата популација болни. Неповолните белези на СЛЕ-асоцирана атеросклероза се објаснуваат со прекумерно дејство на здружените традиционални проатерогени ризик-фактори и лупус-специфични ризик-фактори на атеросклероза: тежината на основната болест и на инфламаторниот васкуларен процес, лошата контрола на болеста, неповолните ефекти на самата кортикостероидна терапија врз ризик-факторите, придружната ендотелна дисфункција и прокоагулантна тенденција. Подолгото преживување денес на болните со СЛЕ, дозволува прогресија на атеросклеротичниот процес во коронарната и периферната артериска циркулација со развој на коронарна артериска болест (КАБ) и периферна артериска болест (ПАБ), со чести дестабилизации на атеромските плаки и настанок на прематурен вид на инфаркт и тоа кај асимптоматски, млади и пременопаузни жени.

**Мотив** за научното истражување на проблемот на КАБ кај болни со СЛЕ потекнува од наведените специфики на атеросклерозата при СЛЕ и од недоволната конципираност на ризик-стратификациони дијагностички постапки за нејзината рана дијагностика. Дел од тие постапки се следењето на ризик-факторите за атеросклероза, на биолошките маркери на инфламација и ендотелната дисфункција, а особено вклучување на дијагностичките техники – невизуализациони и визуализациони, за морфолошка и функционална евалуација на КАБ. Покрај скринингот на овие заболувања кај болни со СЛЕ, светската литература е фокусирана и на превенцијата на истите преку превенција на ризик-факторите, традиционалните и СЛЕ-специфични и добра контрола на основната болеста.

**Цели** на ова научно истражување беа кај испитаниците со СЛЕ, кај помладата и повозрасната група, и контролните испитаници (без СЛЕ) да се испита проатерогениот профил преку застапеноста на традиционалните и СЛЕ-специфичните ризик-фактори на атерогенеза, да се процени интензитетот на васкуларната инфламација и ендотелната дисфункција и да се корелираат со статусот на миокардна перфузија и левокоморска функција.

**Материјал и методи:** Во студијата беа вклучени 120 испитаници, 60 со СЛЕ и 60 контролни испитаници (без СЛЕ), групирани во возрасни групи до- и над 45 год. Проатерогениот профил на испитаниците беше проценуван врз основа на клиничко-лабораториските податоци за статусот на основната болест – СЛЕ (вредностите на антителата, прокоагулантните маркери, серумска концентрација на hsCRP, ендотелинот-ET1) и клиничко-лабораториски податоци од интерес за предикција на КАБ (застапеноста на традиционалните ризик-фактори на атерогенеза). Сите вклучени испитаници со СЛЕ, по проценка на ризичниот профил за КАБ, беа подложени на проценка на миокардната перфузија и функција со методот на 99mTc МИБИ ЕКГ-синхорнизирана СПЕКТ миокардна перфузиона сцинтиграфија (МПС) (еднодневен, мирување Дипиридамаол протокол) со цел детекција на КАБ, квантитативна оценка на интензитетот и екстензитетот на КАБ, левовентрикуларните волумени, глобалната и регионалната функција, индексите на транзиторна исхемична дилатација.

**Резултати.** Патолошки МПС наод почесто беше присутен кај СЛЕ испитаниците (45% од сите) споредно со контролните (31,7% од сите), или СЛЕ испитаници имаа

1.8 пати поголем ризик од присуство на миокардни перфузиони нарушувања. Во ризичниот профил на СЛЕ испитаниците традиционаланите ризик фактори како ХТА,ХЛП, ДМ се многу почесто присутни отколку во општата популација на Р.Македонија и според тоа имаат значајна патогенетска улога во атерогенезата, но не се единствени одговорни за повисоката преваленца на патолошки МПС кај овие испитаници.СЛЕ испитаниците со патолошки МПС споредено со оние со нормален МПС наод, високосигнификантно се разликуваат според некои од СЛЕ -специфичните ризик фактори, како висока активност на болеста, одн. сигнификантно повисок SLEDAI-2K индекс, високите серумски концентрации на hsCRP и ендотелинот, а патолошки МПС почесто се среќаваше кај СЛЕ испитаници со помалку агресивен медикаментозен третман, вообичаено кориткостеоридна терапија со уште еден анти СЛЕ препарат. Овие обележја високоверојатно го објаснуваат фактот дека СЛЕ се јавува како силен, независен ризик фактор за атеросклероза. Неочекувано или очекувано, патолошки МПС наод се јавува со идентичне висока преваленца како во групата повозрасни така и во групата помлади од 45 години испитаници, и двете групи со речиси идентичен проатероген ризичен профил. Кај нашите СЛЕ и контролни испитаници, инаку олигосимптоматски, со низок до умерен ризик за КАБ, детектираните миокардни перфузиони нарушувања доминантно беа од тип на лесна и умерена миокардна исхемија, почесто реверзибилни, поретко фиксни, со почесто едносадовно засегање на левата коронарна артерија (ЛАД), со карактеристики кои поверојатно потекнуваат од микроциркулациона природа. Комплекс на обележја- заморот, зголемена ДК, помали ЛК волумени и отсуство на срцева резерва кај СЛЕ испитаниците (сигнификантно различни споредено со контролната група) укажуваат на почетна дијастолна, а веројатно и систолна ЛК дисфункција кај СЛЕ испитаници, при што ваквиот наод идентично често го среќававме како во повозрасната така и помладата група.

**Заклучок:** СЛЕ испитаниците имаат поризичен проатероген профил, базирано врз поголема преваленца на традиционалните ризик фактори како ХТА,ХЛП,ДМ, но, уште позначајно влијание врз атерогенезата како дополнителен ризик за развој на атеросклероза особено кај млади, пременопаузни жени, имаат СЛЕ специфични ризик факторир како високата активност на болеста (висок СЛЕДАИ), висока инфламаторна активност (hsCRP), ендотелна дисфункција (ендотелин) и помалку агресивен терапевтски пристап – монотерапија, особено без антималарици. МПС како високосензитивна и специфична метода за проценка на миокардната микроциркулациона перфузија може да стане составна дијагностичка метода во евалуација на млади, пременопаузни жени со СЛЕ, со присутен ризичен проатероген профил, особено доколку се асимптоматски за КАБ или со поплаки за атипична градна болка и замор. Во зависност од степенот на абнормалност, МПС наодот даде ризик-стратификација на овие пациенти како група со мал ризик од васкуларни настани (1-5% , при лесен и умерен патолошки МПС) и голем ризик од овој неповолен тек на КАБ (над 5%, при умерен и тежок патолошки МПС). МПС како метод има значење во процена на ризикот од васкуларни настани и кај СЛЕ пациенти со низок проатероген ризик за КАБ кај кои нормален МПС наод има поволна прогностичка информација за ризик од МИ помал од 1% во наредниот 2 годишен период.

**Клучни зборови:** СЛЕ, традиционални проатерогени ризик-фактори, СЛЕ-специфични ризик фактори, ендотелин, CRP, миокардна перфузина скитиграфија,



## ABSTRACT

**Introduction:** Numerous epidemiological and clinical studies confirm the strong proatherogenic potential of systemic lupus erythematosus (SLE), with an accelerated course of atherogenesis, the dominance of its subclinical form, and the impact on the younger population of patients. The unfavorable signs of SLE associated atherosclerosis are explained by the exaggerated effect of the associated traditional proatherogenic risk factors and lupus specific risk factors of atherosclerosis: the severity of the underlying disease and the inflammatory vascular process, the poor control of the disease, the adverse effects of corticosteroid therapy on the risk factors, associated endothelial dysfunction, and a procoagulant tendency. These days prolonged survival of patients with SLE allows the progression of the atherosclerotic process, with more frequent destabilization of atheroma plaques and occurrence of a premature type of infarction in asymptomatic, young and premenopausal women.

The **motive** for the scientific research of the problem of CAD in patients with SLE is derived from the stated specificities of atherosclerosis in SLE and from the insufficient risk-stratification diagnostic procedures for early diagnosis. Some of these procedures are: monitoring of risk factors for atherosclerosis, biological markers of inflammation and endothelial dysfunction, and in particular the inclusion of diagnostic techniques - nonvisual and visual, for morphological and functional evaluation of CAD. In addition to screening of these diseases in patients with SLE, world literature is also focused on preventing them through prevention of risk factors - traditional and SLE-specific and good control of the underlying disease.

The **aim** of this scientific research was to examine the proatherogenic profile (representation of the traditional and SLE-specific risk factors of atherogenesis), the intensity of vascular inflammation and endothelial dysfunction (CRP, endothelin) in the subjects with SLE, in the younger and the elderly, and control subjects (without SLE) and correlate with the status of myocardial perfusion and left ventricular function.

**Material and methods:** 120 patients were included in this study, 60 with SLE and 60 control subjects (without SLE), grouped into age groups under and over 45 years. The proatherogenic profile of the patients was assessed on the basis of the clinical and laboratory data for the status of the underlying disease - SLE (antibody values, procoagulant markers, CRP, endothelin) and clinical and laboratory data of interest for prediction of CAD (traditional risk factors for atherogenesis). All included subjects with SLE, independently of the clinical and biochemical prediction of the existence of CADs, were subjected to an assessment of myocardial perfusion with <sup>99m</sup>Tc MIBI ECG synchronized SPECT Myocardial Perfusion Scintigraphy (MPS) (one-day standalone Dipyridamole Protocol) for the detection of CAD, quantitative evaluation of the intensity and extent of CAD, left ventricular volumes, global and regional function, indexes of transient ischemic dilatation.

**Results.** Pathological MPS finding was more commonly observed in SLE subjects (45% of all) compared with control group (31.7% of all), or SLE subjects had 1.8 times higher risk of myocardial perfusion disorders. In the risk profile of SLE examinees, the traditional risk factors such as HTA, HLP, DM are more common than in the general population, therefore they have significant pathogenic role in atherogenesis, but are not solely responsible for the higher prevalence of pathological MPS among these patients. Only patients with pathological MPS compared to those with normal MPS findings, had high significant differences to some of the SLE specific risk factors such as high disease activity, significantly higher LOOP index, hcCRP, endothelin, less aggressive drug

treatment. These features are very likely to explain the fact that SLE appears as a strong, independent risk factor for atherosclerosis. A pathological MPS finding with the same prevalence occurs also in the group of elderly and younger than 45 years patients, with an almost identical proatherogenic risk profile. Myocardial perfusion disorders in our SLE and control subjects, otherwise oligosymptomatic, with a low to moderate risk for CAD, are predominantly mild and moderate, reversible, less fixed, with single-vessel LAD involvement, possible from microcirculatory nature. A complex of features: fatigue, increased RV, lower LV volumes, and absence of cardiac reserve in SLE subjects (significantly different compared to the control group) indicate initial diastolic and probably systolic LV dysfunction in SLE examinees, both in the elderly and younger groups.

**Conclusion:** SLE patients have more ristically proatherogenic profile based on a higher prevalence of traditional risk factors such as HTA, CLP, DM, but an even more significant impact on atherogenesis as an additional risk for atherosclerosis, especially in young, premenopausal women with SLE and they have specific risk factor such as high activity of the disease (high SLEDAI-2K scores), high inflammatory activity (hcCRP), endothelial dysfunction (endothelin) and less aggressive therapeutic approach - monotherapy, especially without antimalarials. MPS as a highly sensitive and specific method for assessing myocardial microcirculatory perfusion can become an integral diagnostic method in evaluating young, premenopausal women with SLE with a present ristic proatherogenic profile, especially if they are asymptomatic for the CAD or with symptoms of atypical chest pain and fatigue. Depending on the degree of abnormality, MPS findings may stratify these patients in group with low risk (1-5% in the case of mild and moderate pathological MPS) and a group with high risk (over 5% in moderate and severe pathologic MPS) of vascular events. Also, when SLE patients with low proatherogenic risk, MPS show a normal finding, it has a more favorable prognostic information for MI risk of less than 1% in the next 2 year period).

**Key words:** SLE, traditional proatherogenic risk factors, SLE-specific risk factors, endothelin, CRP, myocardial perfusion scintigraphy

## **КРАТЕНКИ**

СЛЕ - СИСТЕМСКИ ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС

КАБ - КОРОНАРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ

ПАБ - ПЕРИФЕРНА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ

ПВБ - ПЕРИФЕРНА ВАСКУЛАРНА БОЛЕСТ

КВБ - КАРДОВАСКУЛАРНИ БОЛЕСТИ

МПС - МИОКАРДНА ПЕРФУСИОНА СТУДИЈА

СПЕКТ - КОМПЈУТЕРСКА ТОМОГРАФИЈА СО ЕДИНЕЧНА ФОТОНСКА ЕМИСИЈА

ЛАД - ЛЕВА КОРОНАРНА АРТЕРИЈА

ДК - ДЕСНА КОМОРА

ЛК - ЛЕВА КОМОРА

СЛЕДАИ – ИНДЕКС НА АКТИВНОСТ НА СЛЕ

МИ - МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

АСР – АМЕРИКАНСКИ КОЛЕЦ ЗА РЕВМАТОЛОГИЈА

АФС - АНТИФОСОЛИПИДЕН СИНДРОМ

КВ - КАРДИО ВАСКУЛАРНИ

ЕКГ - ЕЛЕКТРО КАРДИОГРАМ

ПЕТ - КТ - ПОЗИТРОН ЕМИСИОНА ТЕХНИКА - КОМПЈУТЕРСКИ ТОМОГРАМ

МРИ - МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦА

ЛДЛ - ЛИПИДИ СО НИСКА ГУСТИНА

ВЛДЛ - ЛИПИДИ СО МНОГУ НИСКА ГУСТИНА

ХДЛ - ЛИПИДИ СО ВИСОКА ГУСТИНА

ХТА - ХИПЕРТЕНЗИЈА

ЦРП - Ц РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН

TNF  $\alpha$  - ТУМОР НЕКРОЗИС ФАКТОР

IL-1 - ИНТЕРЛЕУКИН 1

OxLDL - ОКСИДИРАН ЛИПОПРОТЕИН СО НИСКА ГУСТИНА

TGF - ТРАНСФОРМИРАЧКИОТ ФАКТОР НА РАСТ

МСР-1- МОНОЦИТНИОТ ХЕМОСТАТСКИ ПРОТЕИН-1

ДИМ - ДЕБЕЛИНА НА ИНТИМА МЕДИА

IFN-Г - ИНТЕРФЕРОН-Г

ПТХ3 - ПЕНТРАКСИН-3

ТИА - ТРАНЗИТОРНА ИСХЕМИЧНА АТАКА

SLICC DAMAGE INDEX - ИНДЕКС НА ОШТЕТУВАЊЕ СПОРЕД КОЛАБОРАТИВЕН ЦЕНТАР ЗА СИСТЕМСКИ ЛУПУС

ANTI S<sub>m</sub> АНТИТЕЛА - АНТИ СМИТ АНТИТЕЛА

АНТИ RNP АНТИТЕЛА - АНТИ РИБОНУКЛЕОПРОТЕИН АНТИТЕЛА

ЕТ 1 - ЕНДОТЕЛИН 1

ANA - АНТИ-НУКЛЕАРНИ АНТИТЕЛА

ССС – КОРОНАРЕК КАЛЦИУМ СКОР

НУНА –ЊУ ЈОРШКА АСОЦИЈАЦИЈА ЗА СРЦЕ

РСІ – ПЕРКУТАНА КОРОНАРНА ИНТЕРВЕНЦИЈА

САВГ - КОРОНАРЕН АРТЕРИСКИ БАЈ ПАС

ТИД - ТРАНЗИТОРНАТА ИСХЕМИЧНА ДИЛАТАЦИЈА

# 1.ВОВЕД

Системски лупус еритематозус (СЛЕ) е хронична, автоимуна болест со белези на дифузна инфламација на сврзното ткиво, со директна или индиректна афекција на речиси сите органи и појава на мултисистемски манифестации. Етиопатогенезата на ова заболување е сложена и вклучува генетски, фактори на надворешна животна средина, хормонски, можеби и фактори на инфекција, а во комплексната патофизиологија на инфламацијата главните компоненти се тие на вродениот и стекнат клеточен и хуморален имунолошки систем, неретко со инволвирање и на коагулациониот систем и развој на прокоагулантна тенденција.

Постои широка географска варијација во пријавената инциденца и преваленцата на СЛЕ. Највисока инциденца пријавена е во Северна Америка (23,2/100 000, 95% CI: 22,4, 24,0) (1) најниска инциденца е пријавена во Африка (0,3/100 000 ) (2) и Украина (0,3/100 000, 95% CI:0.0, 1.5) (3). Генерално, европските земји имаат пониска инциденца на СЛЕ, додека Азија, Австралија и Америка имаат повисока инциденца.

Постојат значителни разлики кај полот во појава на СЛЕ, со повисока преваленца на СЛЕ кај жени во споредба со мажи. Само врз основа на клиничките искуства, утврдено е дека во 80-90% од случаите болеста генерално го зафаќа женскиот пол (1, 3).

Возрасната дистрибуција на случаите на СЛЕ е со голем дијапазон, почнувајќи од деца на возраст од две години до возрасни од 80 години и постари. Сепак, кај жените, инциденцата на болеста е највисока во 15-44 годишна возраст, додека нејзината распространетост е максимум на 45-64 години години (1). Највисок ризик кај жените за појава на СЛЕ е во текот на бременоста, што исто така, сугерира на клучната улога на хормоните кај СЛЕ етиологија.

Соодносот на половата дистрибуција жени/мажи се движи од 1,2:1 (4) до 15:1 (5). Сомерс и сор. (6) проценил дека честотата на СЛЕ во Велика Британија изнесува 7,89/100 000, (95% CI: 7,46, 8,31) кај жени во споредба со 1,53/100 000, (95% CI: 1,34, 1,71) кај мажи. Оваа повисока инциденца кај жените се однесувала за секоја возрасна група, иако стапките се пониски во двете крајни возрасни групи. Кај женскиот пол, највисоката стапка на појава на СЛЕ е од третата до седма деценија

од животот. За машкиот пол, највисоката инциденца обично се јавува подоцна, од петтата до седмата деценија. Максималната инциденца и преваленца на СЛЕ кај машкиот пол е во поодмината возраст (кај постари) во однос на женскиот пол. Најверојатно постои тренд на зголемување на преваленцата на СЛЕ со тек на времето.

Студиите за расната распространетост покажуваат дека фреквенцијата на СЛЕ е поголема кај некавказките раси. На пример, во САД, СЛЕ е почеста кај афроамериканците, хиспанците и азијците отколку кај белата раса. Појавата на СЛЕ е меѓу три и четири пати повисока кај афроамериканските жени во споредба со кавкаски тип на жени. Ова укажува на важноста на генетската предиспозиција на СЛЕ, иако разликите во изложеност на факторите на животната средина, исто така, може да го објаснат повисокиот морбидитет од СЛЕ кај другите раси во однос на некавказката раса.

Во Европа, односно Велика Британија, Хопкинсон и сор. (7) објавил податоци за инциденца кај Афрокарипската раса со највисока инциденца од 31/100000, Азијци 4,1/100000 и бела раса 3,4/100000. Во Северна Америка, Индијанците, исто така, имаат повисоки стапки на инциденца отколку белото население. Ова е демонстрирано во студијата на Фелдман и сор. (1), каде што инциденцата кај американските Индијанци изнесува 30/100 000, (95% CI: 22,5, 39,9), што е слично на инциденцата кај црните или Афроамериканците [(31,2/100 000, (95% CI: 29.6, 32.9)] и значително повисока отколку кај белците [18.0/100.000 (95% CI: 17.0, 19.0)] и Азијците [16.7/100.000, (95% CI: 13.9, 20.0)]. Во истата студија, инциденцата на Хиспанците изнесувала 22.2/100 000, (95% CI: 20.4, 24.2). Една студија која посебно се фокусирала на американските Индијанци открила дека три племиња имале особено висока инциденца на СЛЕ, посебно племињата Кроу, Апачи и Сиукси.

Нагласената хетерогеност на групите заболени од СЛЕ се согледува не само по однос на варијациите на возраста и етничката припадност, туку и по однос на варијациите во тежината на болеста, различните терапевтски пристапи на лекување, разновидноста на компликациите.

Почетните студии за причината за смрт кај лицата со СЛЕ укажале на бимодален модел на моратлитет кај СЛЕ, со рани смртни случаи поради инфекција

и активна болест, а доцна смртност поради кардиоваскуларни болести (КВБ) (8). Последователните студии покажале и појава на цереброваскуларни болести, малигни заболувања, инфекции и болести на КВС како причина за доцни причини за смрт (9-12). Мажи со СЛЕ имале повисоки стапки на смртност во споредба со жени со СЛЕ. Пациенти со СЛЕ во помлада возраст имале најголем релативен ризик од смртност во споредба со лица без СЛЕ на иста возраст. Болеста на циркулаторниот систем и малигнитетот се најчестите доцни причини за смрт.

Ефектот на полот врз морталитетот кај СЛЕ не е јасен. Откриено е дека мажите имале зголемена стапка на морталитет во споредба со жените (22-27). Ова е спротивно отколку кај поголемиот дел од објавената литература (13, 14-21). Причината мажите да имаат поголема стапка на морталитет може да биде фактот што мажите генерално имаат пократок животен век отколку жените (28), или можеби имаат потешка форма на болеста со полоша прогноза.

Утврдена е повисока стапка на смртност кај млади пациенти со СЛЕ во споредба со контролите. Ова е конзистентно со наодите од претходните студии кои пријавиле повисоки стапки на смртност во однос на стапки на смртност од други причини (29, 30, 31). Затоа, се оправдани сите тековни напори за намалување на смртноста од СЛЕ, особено кај млади луѓе.

Иако очекуваниот животен век кај СЛЕ е подобрен, како резултат на воведување нови, мултимодалитетни терапевтски протоколи СЛЕ останува заболување со сеуште висока смртност - според проценетите стапки на морталитет - приближно трипати поголема споредено со општата популација (32). Бимодалниот тренд на високата смртност бележи два пика - првиот пик - до првата година од болеста, од компликациите на лупус-нефритот и инфекциите, а вториот пик на смртност - осум години по дијагностицирањето на болеста, предимно од кардиоваскуларните компликации. Во последната деценија бимодалниот тренд бележи промени поради општиот тренд на подолго преживување на болните, постигнат со современиот третман на СЛЕ; смртноста од лупус-нефритот е во опаѓање, додека смртноста од прераниот миокарден инфаркт сеуште се одржува на висока стапка (33, 34).

## 1.1. Кардиоваскуларни заболувања при СЛЕ

Влијанието на СЛЕ врз кардиоваскуларниот систем прв пат е опишано од Karosi во 1872 година како кардијална нерегуларност и диспнеа. Во 1924 година Libman и Sacks објавуваат случај со верукозен ендокардитис, но, иронично - не ја препознаваат поврзаноста на верукозниот ендокардитис и СЛЕ. Во последната декада, опишани беа нови клинички ентитети преку воведувањето на многу сензитивни, неинвазивни и семинвазивни кардијални техники за визуелизација. Со употребата на сензитивните методи за испитувања на кардиоваскуларниот систем, утврдено е дека преваленцијата на влијанието на СЛЕ врз кардијалниот систем е над 50%. Кардиоваскуларни нарушувања при СЛЕ не се разгледуваат како дијагностички критериуми (ACR), туку како оштетување на ткиво/орган настанато низ долготрајниот тек на болеста (SLICC index). Автоимуната активност реализирана преку ефектите на неколку видови антитела, како антиДНА (aDNA), анти фосфолипидни антитела (aPL), антиССА (Ro антитела) и антиендотелијални клеточни антитела кои се позитивни кај пациенти со СЛЕ можат да учествуваат во оштетување на кардијалното ткиво. Последиците од оштетувањето предизвикано од антителата е опишано кај речиси сите кардијални анатомски структури како залистоци, миокард, перикард, електричниот спроводен систем и срцевите артерии кај пациенти кои боледуваат од СЛЕ, антифосфолипиден синдром (АФС) (35). Овие антитела можат директно да го оштетат ткивото на срцето или алтернативно на индиректен начин да придонесат за негово оштетување – на пр. преку започнување на имуно-комплексна активирана реакција и таложење на имунокомплекси на ниво на залистоците или, посредувано со aPL- преку активирање на тригер механизми кои влијаат врз забрзување на атеросклерозниот феномен предизвикувајќи тромбоза на коронарните артерии.

До денес акумулирани сознанија вклучуваат цела палета на КВ нарушувања при СЛЕ. Кардиоваскуларните болести се водечка причина за морбидитет и морталитет кај пациентите со СЛЕ. Најзастапени се коронарна срцева болест (12-90%), болести на миокардот (40-60%) и перикардот (25-50%), акутна срцева декомпензација (5-31%), валвуларни срцеви заболувања (13-65%) и нарушувања на спроводливоста (3-16%) (36). Се проценува дека 50% од пациентите со СЛЕ имаат кардијални абнормалности, главно олигосимптоматски, но детектабилни кога се испитувани со високо сензитивни сликовни/визуелизациски/имиџинг методи



(37). Постојењето на хипертензија кај дури 2/3 од пациенти со СЛЕ, придонесува за забрзана атеросклероза и зголемен кардиоваскуларен ризик (38). Кај хипертензивни болни со СЛЕ опишана е исхемична срцева болест без опструктивна коронарна артериска болест (КАБ). Веројатната хипотеза е дека дефицитот на перфузијата е резултат на микроваскуларна коронарна дисфункција (39).

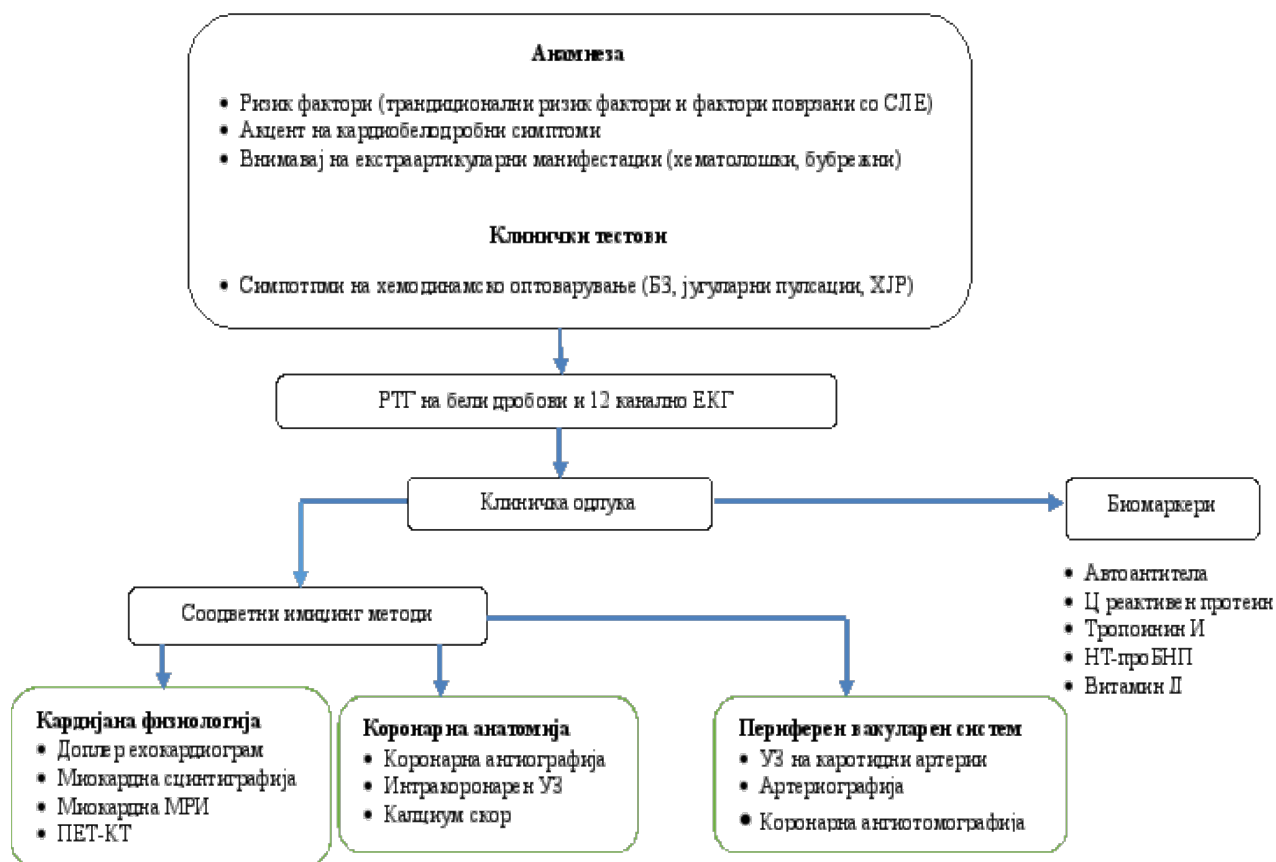
Во релевантната литература не постои стандаризиран протокол за евалуација на КВ нарушувања кај пациенти со СЛЕ. Рационалното користење на кардиоваскуларните имидинг студии (методи на визуелизација) кај СЛЕ зависи од клиничките манифестации и е важно бидејќи смртноста на овие пациенти поврзани со КВБ не е подобрена со текот на времето, за разлика од другите причини за морталитет, како што е лупус нефритис (40, 41). Големиот предизвик на клиничките кардиолози е да се дијагностицира кардиоваскуларна болест кај асимптоматски пациенти без други фактори на ризик, освен СЛЕ. Иницијалните тестови ќе ја насочат клиничката одлука кон следните чекори во рационална употреба на други комплементарни тестови како методи за проценка на активноста на болеста. Следејќи ја растечката комплексност на тестовите, 12 каналниот ЕКГ-то е основен тест за проценка на срцето, а најчестите наоди се наоди на хипертрофија на левата комора и синусна тахикардија како и пореметувања во спроводливост - блок (обично поврзани со неонатален СЛЕ) (42). РТГ на белите дробови може да открие индиректни знаци на пулмонална конгестија, пулмонална хипертензија и перикарден излив. Доплер ехокардиограмот е најстариот достапен тест за проценка на функцијата на срцето. Доплерот овозможува да се оцени степенот на вентрикуларната дисфункција и да се процени притисокот на пулмоналната артерија (СПАП) (30,43). Најчестите ехокардиографски абнормалности се задебелувања на перикардот и изливи, хипертрофија на лева комора и визуелизација на интракавитарни тромби (42). Кај пореметувања на валвулите, најчестиот наод кај SLE е задебелување на валвурата на левата комора, а најкарактеристични се нодули на валвулите и неинфективниот ендокардитис (Libman-Sacks), кој се одликува со пролиферативна фиброза на валвуларниот ендокард, главно митрален, со ризик од емболизација или инфекција (43). Употребата на три-димензионална ехокардиографија исто така е корисна за анализа на рана и субклинички лево-вентрикуларна дисфункција. Каротидниот доплер-ултразвук ја проценува дебелината на интима-медијата и присуство на васкуларни

плаки. Овие наоди корелираат со зголемен ризик за цереброваскуларни настани и укажуваат на присуство на васкуларна системска болест (44). Студии за пациенти со СЛЕ покажаа дека постои корелација помеѓу наодите на каротидната васкуларна болест со присуство на други кардиоваскуларни ризик фактори (45). Компјутеризираната томографска ангиографија со калциум скор на коронарни артерии може да открие перфузиски дефекти и корелира со миокардна исхемија слична на онаа кај пациенти без СЛЕ, но со други кардиоваскуларни ризик фактори (46). Присуство на автоантитела (anticardiolipin IgG и anti $\beta$ 2-гликопротеин IgG) корелираат со четири пати повисоки можности за коронарна калцификација (47). Миокардијалната перфузиона студија со  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI во фази на одмор и оптоварување е сензитивна метода за дијагноза на абнормалности на миокардна перфузија. Ниските нивоа на HDL-с и дијабетот биле во корелација со абнормалностите во миокардна перфузија кај овие пациенти, што укажува дека дефектите на перфузија може да претставуваат рана фаза на субклиничка атеросклероза (48, 49,54). Сцинтиграфијата со галиум-67 е корисна за идентификување на воспалителни болести на миокардот кои кај пациентите со СЛЕ може да се јават кај 3-15% од пациентите во одреден момент во еволуцијата на болеста (49). Позитронската емисиона томографија (ПЕТ-КТ) користи радиофармацевтски соединенија (обично флуоридеооксиглукоза) за да ја квантифицира метаболната активност на ткивата од интерес (50). Присуството на перикардитис и миокардитис може да предизвика навлегување на радиотерасерот, а интензитетот на оваа навлегување овозможува дефинирање, со 100% сензитивност и специфичност, дијагноза на акутен миокардитис во споредба со ендомиокардната биопсија кога тестот се прави во рок од две недели од почетокот од болеста (51). МРИ нуди детали за структурата на срцето и е сензитивна на абнормалности кои го карактеризираат лупус миокардитот, особено во T2 секвенцата (миокарден едем) и раното и доцното зголемување на гадолиниумот за откривање на воспаление со чувствителност од 76% и специфичност од 95,5% (52). Покрај тоа, таа овозможува проценка на големината, функцијата и масата на левата комора и може да ги колерира со активноста и траењето на болеста, воспалителната состојба и антифосфолипидните антитела (53). Други методи, како што се оптичка кохерентна томографија, инвазивна магнетна резонанца и коронарна ангиоскопија се ветувачки во проучување на морфологијата и микроструктурата на коронарните плаки, но сè

уште не се употребени кај оваа група на пациенти (53, 55). Коронарната ангиографија е тест кој најмногу е достапен за проучување на коронарната анатомија со можност за интервенција (56). Со оглед на високата преваленца на опструктивна атеросклеротична болест, многу млади пациенти се упатуваат на коронарна ангиографија, која е процедура која вклучува ризици и има ограничена примена кај пациенти со оштетена бубрежна функција.

На табела 1 претставен е и предложен дијагностички алгоритам во евалуација на КВБ кај пациенти со СЛЕ.

Табела 1.



Во заклучокот, интересот за изучување на хетерогеноста и бројноста на срцеви нарушувања останува перманентен, но прегледот на стручно-научната литература во последните две децении упатува дека истражувачките напори придаваат најголемо значење и важност на атерогенезата при КАБ и целосната фокусираност ја адресираат на изучувањето на етиопатогенезата и раната дијагностика на атеросклерозата при СЛЕ, ризик-стратификација на овие пациенти во однос на изложеност кон васкуларни настани, превенцијата на раната иницијација и агресивна еволуција на атерогенезата, вклучително и превенција на причините за висок морталитет од истата.

## 1.2. СЛЕ и атерогенеза

### 1.2.1. Епидемиологија на атеросклерозата при СЛЕ

Достапноста на современите начини на лекување, како што се употребата на современите антибиотици, антихипертензивни, гликорегулатори, антилипемии и современите начини на бубрежната трансплантација, во комбинација со разумната употреба на кортикостероидите, антimalаричните и имуносупресивните лекови, доведоа до подобро преживување на пациентите со СЛЕ во последните 50 години. (4). Во 1976 година Уровиц прв ја опишал бимодалната шема на mortalитетот кај СЛЕ (8). Ова откритие било базирано на податоците за mortalитетот кај пациентите со СЛЕ кои покажале дека смртниот исход во раниот период на болеста се должел најмногу на активен СЛЕ и употребата на високи дози на кортикостероиди асоцирани со бројни компликации, како чести инфекции и сепса. Кај пациенти со СЛЕ со над пет години од дијагнозата, смртниот исход настапувал подоцна и тоа поради неактивен СЛЕ, долготрајната употреба на кортикостероиди и миокарден инфаркт поради атеросклерозна болест на срцето. Болестите на срцето во последно време се признати како главна причина за морbidитетот и mortalитетот кај СЛЕ, кај постоење на антифосфолипиден синдром (АПС) и бројни фактори кои водат кон забрзана атеросклероза. И покрај продолжувањето на животот преку современите имуносупресивни терапии, болестите на КВС се појавуваат кај сите пациенти во тек на некој период на болеста. Иако животниот век е продолжен, сепак, пациентите со СЛЕ се уште имаат значителен ризик за предвремена смрт (9) што е поврзано со висока фреквенција на васкуларни настани кај млади до средовечни СЛЕ пациенти, кај кои атеросклерозата се развива со забрзано темпо. (10).

Уште Уровиц (8) прв го посочил миокардниот инфаркт, како водечка причина за смрт кај болни со СЛЕ, а тоа го докажале и бројни студии до денес, потврдувајќи дека СЛЕ денес се смета за најсилен познат ризик-фактор за развој на атеросклероза и тоа со неповолни белези: со забрзан тек („акцелерирана атерогенеза“) и развој на коронарна (КАБ) и периферна артериска болест (ПАБ), со доминација на нејзината субклиничка во однос на клинички манифестна форма и со афектираност на помладата популација болни. Клиничките и епидемиолошките студии покажуваат преваленца на КАБ кај болни со СЛЕ од 6 до 10% болни-

повисока отколку во општата популација, со особено висока преваленца на субклиничката атеросклероза- кај 10 до 40% болни со СЛЕ. Постмортем, овој процент надминува 50% (57). Седум пати почеста инциденца на КАБ кај СЛЕ наоѓаат и Esdaile и сор (58). Истовремено, КАБ како и ратата на морталитет од КАБ поради миокарден инфаркт, кај млади и пременопаузни жени со СЛЕ бележат растечки тренд – кај нив КАБ е 5 пати, а миокарден инфаркт 50 пати почест отколку во контролната група на соодветната возраст (59). Тоа укажува дека подолгото преживување на болните со СЛЕ и долгиот хроничен тек на болеста дозволуваат прогресија на атеросклеротичниот процес со почести дестабилизации на атеросклеротските плаки и настанок на прематурен вид на инфаркт.

### **1.2.2. Карактеристики и специфики на атеросклерозата при СЛЕ**

Рана и со забрзан тек и прогресија кај млади жени, со висока застапеност, неповолен тек и висока инциденца на васкуларни настани и дури и во пременопаузна возраст...се кардинални белези на атеросклерозата кај болни со СЛЕ. Варијациите на кардиоваскуларните болести (КВБ) кај СЛЕ се големи и вклучуваат атеросклероза, васкуларна инфламација, Raynaud-ов феномен, ендотелијална дисфункција, прокоагулативна тенденција поврзана со антифофолипидни антитела и слично. Растечкиот морталитет од КАБ се должи и на значајна застапеност на преклиничките, олиго или асимптоматски форми на КАБ, кои остануваат недетектирани до моментот кога КАБ се дијагностицира преку развој на миокарден инфаркт (65, 66)

Генерално, пациентите со СЛЕ имаат забрзана стапка на прогресија на плака. (35, 60). Додека апсолутниот ризик за КВБ кај болни со СЛЕ се зголемува со возраста, највисокиот прираст на релативниот ризик за акутен миокарден инфаркт се јавува кај млади жени со СЛЕ (61).

Ваквите неповолни белези на СЛЕ- акцелерирана атеросклероза се објаснуваат со здруженото дејство на истовремено присутните кај СЛЕ традиционални проатерогени фактори на ризик (хиперлипидемија, обезност, хипертензија, дијабетес, пушење, генетска предиспонираност) и лупус-специфични фактори на ризик на атеросклерозата: тежината на основната болест и на инфламаторниот васкуларен процес, лошата контрола на болеста и ефектите на самата кортикостероидна терапија, особено на нејзините кумулативни дози и

нупојави кои директно ги засилуваат традиционалните ризик-фактори (хиперлипидемијата, гликозната интолеранција, хипертензијата) (65, 66, 67). Традиционалните фактори на ризик несомнено се од значење за акцелерираната атеросклероза, додека нетрадиционалните, СЛЕ-зависни фактори на ризик завземаат позначајно место во субклиничките форми на КАБ во кои и бројот на срцеви збиднувања е висок. Кај СЛЕ, времетраењето на болеста, повисокиот индекс на оштетување и понеагресивната имуносупресија се поврзани со зголемено оптоварување за појава на КВБ (64), што укажува на тоа дека имунолошката дисрегулација карактеристична за СЛЕ е клучен фактор во прогресијата на плаката и васкуларните компликации. Вродените и адаптивни имунолошки системи исто така, придонесуваат за појава на инфламаторна состојба кај СЛЕ, а доказите сугерираат дека слични фактори може да бидат вмешани во развојот и прогресијата на КВБ.

Покрај тоа, атеросклерозата кај СЛЕ е нетипична, не само поради тоа што се јавува кај жени во пременопауза, туку поради тоа што не секогаш е асоцирана со "класично" воспалително оптеретување кое е карактеристично за "идиопатска" атеросклероза, како што се покачени С-реактивен протеин (hsCRP) и покачени вредности на ЛДЛ во плазмата

СЛЕ го придружуваат и ендотелната дисфункција и прокоагулантна тенденција (поради антифосфолипидните антитела) што повеќекратно го зголемува ризикот од коронарната артериска болест (КАБ) и периферната артериска болест (ПАБ) кај овие болни, споредено со контролната група со идентични традиционални ризик-фактори. Така, кај болните со СЛЕ значајно поголема е инциденцата на КАБ и ПАБ (и цереброваскуларни инсулти) и кај симптоматските и ризик-оптеретени болни но и кај асимптоматски болни без традиционални ризик фактори (68, 69).

### **1.2.3. Молекуларни механизми на атерогенеза при СЛЕ**

Системскиот лупус еритематозус може да влијае врз интегритетот и механизмите за репарација на ендотелните клетки преку директно врзување на антителата со ендотелните клетки или таложеење на циркулирачки имуни комплекси (70). Последичното ендотелно оштетување промовира атерогенеза, која се одвива во три фази - воспалителниот процес ја активира првата фаза, која се состои од

експресија на површински молекули во васкуларниот сид кои се одговорни за адхезија на леукоцитите одн. моноцитите од крвната струја, како што се васкуларните клеточни адхезивни молекули-1 (VCAM-1) и меѓуклеточната адхезивна молекула-1 (ICAM-1), по што следи процес на тркалање (помогнато од селектини) и адхезија на моноцити (помогнато од интегрини) (71, 72). Во втората фаза, адхерентните моноцити мигрираат низ интимата и навлегуваат во медијата (71) каде во понатамошниот процес ќе станат пенестите клетки исполнети со липиден материјал и основен конституент на атероматозната плака.

Што се однесува до механизмите на создавање на атеросклерозни плаки, тумор некрозис факторот (TNF $\alpha$ ), интерлеукиноот (IL) -1 и оксидираниот липопротеин со ниска густина (OxLDL) имаат важна улога во првите две фази на атеросклерозата, бидејќи тие ја регулираат моноцитната адхезија и моноцитниот хемотаксичен протеин-1 (MCP-1) (73, 74). Спротивно на тоа, трансформиращкиот фактор на раст (TGF) кој ја супримира клеточна пролиферација на мазниот мускул и ендотелот (77) покажува намалени нивоа на TGF- $\beta$  кои се поврзани со предвремена атеросклероза кај глувци склони на СЛЕ (78), поддржувајќи ја хипотезата дека негативната регулацијата на овој цитокин доведува до дисфункција на артерискиот сид со последователен развој на атеросклероза.

Во последната, третата фаза постои трансформирање на макрофаги и репликација и трансформација на клетки на мазната мускулатура во пенести клетки, со нивна пропација и формирање на плаката и нејзина руптура (71). Оваа сложена фаза започнува со вгнездување на липопротеини со ниска густина (ЛДЛ) во субендотелниот простор каде што се изложени на оксидативна реакција и претворени во OxLDL (79). Изложеноста на ендотелните клетки на OxLDL резултира со производство на повеќе MCP-1 и фактор на стимулација на колонизација на макрофаги, кој дополнително придонесува за врзување на моноцитите, хемотакса и диференцијација на макрофагите (80). Освен тоа, кога макрофагите се изложени на OxLDL, тоа придонесува за инхибиција на фагоцитозната активност на апоптоичните клетки сестимулира активноста на рецепторот CD36, со што дополнително се зголемува фагоцитозата на OxLDL (81) и сето тоа доведува до формирање на пенести клетки (82). OxLDL, за разлика од природниот LDL, исто така може формира комплекси со  $\beta$ 2-GP1, кои се значително покачени кај СЛЕ со или без АФС (84). Присуството на IgG  $\beta$ 2-GP1 го зголемува внесот на OxLDL во макрофагите (85). Покачените вредности на циркуирачки



OxLDL и на антителата против OxLDL, се почести кај СЛЕ пациенти со КВБ, отколку кај пациентите без КВБ (35). Зголемениот број на антителата против епитопи на OxLDL исто така е поврзан со максимална дебелина на интима-медиа (ДИМ) и прогресија на атеросклероза (86). Сепак, хетерогеноста помеѓу имуноглобулинските подкласи, специфичноста и афинитетот на епитопите може да ги објаснат различните својства за oxLDL антитела (87). Всушност, се смета дека само IgG антителата промовираат атерогенеза, додека IgM антителата најверојатно ги штитат глумците подложни на атеросклероза од воспалителни оксидативни структури (88). TNF $\alpha$ , исто така, игра улога во последната атерогена афаза со тоа што ја потиснува синтезата на липопротеинска липаза и на тој начин го инхибира метаболизмот на триглицериди и ЛДЛ (89). Заштитниот механизам од разливање на клеточниот холестерол најверојатно е оштетен кај СЛЕ, поради намалени вредности на одговорниот ензим за овој процес, холестерол 27-хидроксилаза, кај инкубирани хумани моноцити и аортни ендотелијални клетки. (90). Еден од најважните преекспонирани цитокини кај СЛЕ, интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), позитивно регулира неколку проатерогени процеси како што се производство на липидни медијатори, фактори на тромбоцитната активност и еикозаноиди, антигенска презентација и синтеза на TNF- $\alpha$  и IL-1 (91). Активацијата на специфичните рецептори 7 и 9 е одговорна за експресијата на позитивната регулацијата на IFN- $\alpha$  (92). Моделите на глумци изложени на IFN- $\alpha$  ја зголемиле апоптозата, дисфункционалните ендотелијални прогениторни клетки (ЕПК), и го намалиле бројот на ендотелни и мазни мускулни клетки (93). Проатерогениот ефект на IFN е потврден во други експерименти со глумци, каде е пронајдена корелација помеѓу намалување и дисфункција на ЕПК и зголемени вредности на IFN тип I (94). Вредностите на овие ЕПК обратно пропорционално се поврзани со кардиоваскуларниот ризик кај општата популација (95). Натаму, IFN исто така е одговорен за нестабилноста на плаките, бидејќи го спречува растот на мазни мускулни клетки, ендотелни клетки и производство на колаген со механизми кои не се целосно објаснети (96).

Забрзаната атеросклероза при СЛЕ можеби се должи и на присуството на aPL и развој на анифосфолипиден синдром. Имено, aPL комуницира со ендотелните клетки и моноцитите и притоа индуцираат про-воспалителен и про-коагулантен фенотип (96, 97), го активираат комплементот, кој генерира C5a кој потоа ги активира неутрофилите и експресија на ткивен фактор (одговорен за иницирање на

надворешна коагулациона каскада) (97). Специфични автоантитела против фосфолипиди исто така го индуцираат изразувањето на молекулите на адхезија, како што се ICAM-1, VCAM-1 и E-selectin (98).

Растечко значење во расветлувањето на атерогенезата при СЛЕ се придава на феноменот на NET-оза (забрзана леукоцитна смрт со ослободување на хроматински нитки во комплекс со антимикуробни пептиди). Неутрофилните екстрацелуларни порти (NET's) имаат силно проинфламаторно дејство насочено освен кон микроорганизми и кон ендотелни клетки со индукција на васкуларна дисфункција. Разградбата на NET-проинфламаторите при СЛЕ во присуство на анти-ДНА или анти-NET антителата е забавена што индуцира синтеза на ИЛ1Бета и ИЛ-18 со позитивен ефект врз формацијата на NET продуктите (99), NETозата ја predisponира присуството на гранулоцити со ниска густина кои продуцираат ендотел-оштетуваачки проинфламаторни цитокини, митохондријален ROS.

#### **1.2.4. Молекуларни биомаркери на атерогенеза при СЛЕ**

Новите достигнувања и докази за патофизиологијата на атеросклероза доведе до потрага по потенцијални биомаркери на кардиоваскуларни болести и прогресија на атеросклероза, добиени главно од мерења на плазматските молекуларни биомаркери. Во принцип, повеќето молекуларни биомаркери кои се изучуваат до сега имаат скромна вредност на предвидување на прогресијата на атеросклероза и КАБ (100). Во последно време од особена важност се три новоидентификувани биомаркери на атеросклероза во СЛЕ: пентраксин-3 (ПТХ3), про-воспалителен HDL (рiHDL) и ендокан. ПТХ3 се произведува од мононуклеарните фагоцити, добиени од миелоидни дендритични клетки и ендотелиумски клетки како одговор на локално воспаление. Се смета за биомаркер на локалните васкуларно воспаление (101). Вредностите на ПТХ3 се зголемуваат кај СЛЕ и корелираат со активноста на болеста (102). Понатаму, вредностите на ПТХ3 корелираат и со други маркери на ендотелијалната дисфункција како што се растворливи VCAM-1 и vWf (103). Овие податоци покажуваат дека ПТХ3 може да биде важен биомаркер за предвремена атеросклероза кај СЛЕ. Холестеролот ХДЛ генерално се смета за атеропротективен, но може да го изгуби заштитниот ефект при оксидацијата на ЛДЛ. Ова се случува кога ХДЛ се претвора од вообичаено антивоспалителна форма во форма рiHDL, која обично се јавува при хронични инфламаторни состојби, како СЛЕ (104). Формата рiHDL е поврзана со прогресија

на каротидните плаки (сооднос на 1: 6,1,  $p < 0.001$ ) кај пациенти со СЛЕ (100, 105). Ендоканот е индикатор на ангиогенезата и активатор на ендотелната клетка (106) и учествува во регрутирањето, адхезијата, и миграцијата на леукоцитите во ендотелот (107). Вредностите на ендоканот имаат позитивна корелација со кДИМ ( $r = 0.469$ ,  $p < 0.01$ ) (108). Комбинациите на биомаркерите може попрецизно да предвидат ризик од атеросклероза и ризик од КВБ, отколку поединечни биомаркери (100). Кај СЛЕ (PREDIC модел), вклучува четири воспалителни биомаркери (хомоцистеин,  $pnHDL$ , TWEAK и лептин) и два фактори на ризик (возраст и дијабетес) (100). Кај испитуваната популација, ниту еден од индивидуалните биомаркери немал значителна позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност, а ниту висока сензитивност и специфичност. Од друга страна, комплетните комбинации на биомаркерите имале подобар предвидлив капацитет за присуство на плака кај пациенти со СЛЕ одколку поединечни биомаркери со значително повисок ризик (28-пати поголем сооднос) на создавање на каротидната плоча и 8-пати зголемен сооднос за прогресија на дебелина на каротидна интима медиа (кДИМ). Сепак, комбинирањето на неколку биомаркери е ограничено во секојдневната клиничка пракса, најверојатно поради нерентабилност и треба да се потврди во други SLE кохорти.

### **1.3. Ризичен профил за атеросклероза при СЛЕ, базиран врз рутинските клиничко-дијагностички показатели**

Алармантните епидемиолошки сознанија за високиот ризик од атеросклероза и нејзините клинички манифестации- КАБ и ПВБ при СЛЕ, консеквентно со висок морталитет од васкуларните настани кај овие болни, претставуваат императив и предизвик за детекција на КВБ при СЛЕ кај пациенти симптоматски за КАБ, а уште повеќе асимптоматски, и со различен ризичен профил за коронарна атеросклероза. Како што беше спомнато, бројните молекуларни биомаркери на атеросклероза изучувани на експерименталните и клиничките студии по правило не се достапни во рутинската пракса на ревматолозите и кардиолозите. Оттаму, фокусот за тријажа на СЛЕ болни во ризик од атеросклероза оптимално треба да биде насочен кон достапните рутински биохемиски анализи и дијагностички методи, чишто информации можат да послужаат како дијагностички сурогати- маркери на атеросклероза кај болни со СЛЕ и нивна ризик

статификација по однос на веројатност за развој на васкуларни настани, меѓу кои најзначаен е прематурниот миокарден инфаркт.

Проценка на ризичниот профил за атеросклероза во општата популација обигаторно започнува со анализа на присуството на традиционалните ризик фактори за КАБ, и истиот пристап логично се применува и при проценка на ризичниот профил за КАБ на болните со СЛЕ.

### **1.3.1. Традиционални фактори на ризик за атеросклероза**

Во текот на изминатите години, традиционалните ризик фактори за КАБ се почесто се опсервираат кај пациенти со СЛЕ и се корелираат со другите белези на основната болест и обележјата од интерес за атеросклероза. Кај пациенти од неколку големи кохорти со СЛЕ е покажано дека болните од СЛЕ имаат поголем број фактори на ризик, вклучувајќи хипертензија, дијабетес, дислипидемија, употреба на тутун и седентарен начин на живот, споредено со соодветни по возраст, пол и раса индивидуи вклучени во студијата на Framingham (соодветните контролни групи). (58, 59, 109). Хипертензијата е основен и важен проблем на болни со СЛЕ – нејзината преваленца кај СЛЕ испитаници е висока, според Магдер 75% на пациенти со СЛЕ во Хопкинс Лупус кохортата се хипертензивни (60). Хипертензијата е ризик фактор за КАБ, срцева слабост, инсулти, интрацеребрална хеморагија, ТИА, ПАБ. Таа го зголемува ризикот од васкуларни настани за 2,66. Само 9% од СЛЕ пациентите одржуваат систолен крвен притисок помалку од 120 ммХг со антихипертензивна терапија (110, 111). По однос на проценката на проатерогеноста на липидниот профил кај болни со СЛЕ, очекувано, високите плазматски концентрации на триглицериди- Тг, тоталниот холестерол и фракциите- ЛДЛ, ВЛДЛ, и ниски вредности на ХДЛ во серумот на пациентите со СЛЕ претставуваат исклучително значаен ризик фактор за КАБ (112, 113). Иако значењето на хипертриглицеридемијата во атерогенезата при СЛЕ особено е акцентирано во студијата на Свенгусон, високите плазматски концентрации на ЛДЛ имаат круцијално значење – тие се извор на оксидиран ЛДЛ со проинфламаторно дејство, посредувано преку бројни ослободени цитокини. Пушењето е директно асоцирано со зголемена рата на миокарден инфаркт, ненадејна смрт, инсулт и ПАБ (114) Во споредба со СЛЕ непушачи овој ризик е 3 пати поголем. Дијабетот овој ризик го зголемува за 2-8 пати (115, 116).

Други автори опишуваат поголема појава на инсулинска резистенција и метаболичен синдром кај испитаниците со СЛЕ, а студијата на Торонто Лупус, исто така, опишува дека пациентите со СЛЕ и со кардиоваскуларни настани имаат поголем вкупен број на традиционални фактори на ризик, отколку пациентите со СЛЕ, но без васкуларни настани. (117) Предвремената менопауза почесто се среќава кај пациенти со СЛЕ. Во споредба со контролните групи во однос на возраста, жените со СЛЕ имаат поголема веројатност да бидат во постменопауза (38% наспроти 19%) и да влезат во менопауза во просек четири години порано. (118). Овие традиционални (конвенционални) ризик фактори на кардиоваскуларни болести исто така се поврзани со субклинички белези на атеросклероза кај пациенти со СЛЕ. Постарата возраст, хипертензија, дислипидемија и дијабетес се поврзани со присуство на каротидна плака. Хипертензијата и дислипидемијата комбинирани, се независни фактори на ризик за појава на кардиоваскуларни настани (МИ и мозочен удар) кај пациенти со СЛЕ. (119).

Нетрадиционалните биомаркери на предвремена атеросклероза меѓу другите се лептин и хомоцистеин. Лептинот делува на имунолошкиот систем како проинфламаторен цитокин. Во животински модели, неговиот недостаток е поврзан со зголемена подложност на инфекција и намалување на воспалението (120). Исто така, го промовира ширењето и активирањето на Т лимфоцитите и стимулира производство од Th1 цитокини (121, 122). Од друга страна, постојат студии кај кои вредностите на хомоцистеинот е предиктор за развој на КАБ. Покрај тоа, вредностите на хомоцистеин се идентификувани како индикатор на атеросклероза во пациенти со СЛЕ, кај кои високите нивоа може да бидат предвидливи за создавање на коронарна калцификација (123), прогресија на тромбоцитите (124) и зголемен кДИМ (125).

Иако генерално, традиционалните ризик фактори за атеросклероза и КАБ/ПАБ се исто така релевантни и кај болните со СЛЕ, тие не можат во целина да ја објаснат зголемената стапка на формирање на атероми. (115). Во канадска студија, по контролирањето на традиционалните фактори на ризик, релативниот ризик на СЛЕ како болест која предиспонира за појава на миокарден инфаркт (МИ) изнесувал 10,1, а за мозочен удар 7,9 (124).

### **1.3.2. СЛЕ – специфични фактори на ризик за атеросклероза**

Традиционалните фактори на ризик не го објаснуваат целосно зголемениот ризик од кардиоваскуларни болести кај пациентите со СЛЕ. Esdaile et al., утврдил дека постои 10 пати поголем релативен ризик од нефатален МИ и 17 пати поголем релативен ризик од смрт од кардиоваскуларна болест, дури и со споредба на факторите на ризик од студијата на Framingham. (58). Овие наоди сугерираат дека факторите поврзани непосредно со СЛЕ, како и со СЛЕ терапијата, може да бидат независни фактори на ризик за кардиоваскуларни болести. Се повеќе станува очигледно дека воспалението и имуните механизми играат важна улога во патогенезата на атеросклероза кај СЛЕ. Многу години наназад, развојот на атеросклероза кај општата популација се сметала дека е последица на пасивна акумулација на липиди во ѕидот на крвниот сад. Неодамна, сепак, се утвдило дека воспалението игра улога не само во развојот на атеросклеротичната лезија, туку и во акутната руптура на плаки кои се јавуваат при акутни миокардни исхемични настани. (125). Воспалението и имуните механизми оправдано се сметаат за оние СЛЕ –специфични ризик фактори кои би можеле да ја објаната повисоката преваленца на атеросклероза кај СЛЕ пациентите споредено со контролна група идентична според ризичниот профил за КАБ, но без СЛЕ.

#### **1.3.2.1. Активност на СЛЕ и атерогенеза**

Високата инфламаторна активност на СЛЕ е поврзана со кардиоваскуларен ризик. (126, 127). Шестократно зголемување на вредностите на Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (СЛЕДАИ-2К) скорот за 1 година е во корелација со 5% зголемување во две годишен ризик за кардиоваскуларни болести. (128). Ова идентично зголемување на СЛЕДАИ -2К е поврзано со зголемување на 3,4 mmHg во систолниот крвен притисок, 0,055 mmol/l на гликоза и 0,64 mmol/l во триглицеридите, како и 0,127 mmol/l намалување на HDL холестерол. Во СЛЕ Хопкинс кохортата, инциденцата на васкуларните настани сигнификантно била повисока кај СЛЕ пациентите со висока активност на болеста (60). Во студијата што ја спровеле Roman et al., дијагнозата на самиот СЛЕ, подолготрајното траење на болеста и поголемо оштетување предизвикано од болеста (измерено со SLICC-индекс на оштетување [SLICC-DI]), биле независни предиктори на создавање на каротидната плака.(75). Слично на тоа, Manzi et al. покажале дека времетраењето на

СЛЕ и оштетување предизвикано од болеста (мерено од SLICC-DI) биле значително поврзани со повисок индекс на создавање на каротидни плаки (59).

### **1.3.2.2. Имунолошка активност на СЛЕ и атерогенеза**

Литературните соопштенија на овој план се претставуваат исклучително сложени резултати и релации помеѓу атерогенезата, атеропротективниот и проатерогениот ефект на различните автоантителата, присутни кај болните со СЛЕ. Имуните комплекси се идентифицирани во атероматозните плаки, но недостасуваат докази за нивното активно учество во формирањето на плаката и васкуларното оштетување. Веројатно тие ја засилуваат ендотелната повреда преку цитолизата и прекилот во фагоцитоза и автофагија, потенцирајќи ја инфламацијата и растот на плаката. (129). Дали анти-дсДНА антителата придонесуваат до развојот на прематурна атерогенеза останува контроверзна иако има студии кои упатуваат на позитивна корелација (130). Антифосфолипидните антитела кои се присутни кај 30-40% од болни со СЛЕ 4-кратно го зголемуваат ризикот од тромбоза, дејствувајќи проинфламаторно и прокоагулантно, преку активација на експресијата на атхезионите молекули и моноцитната атхезија, активација на комплементот, C5 и неутрофилите и експресијата на ткивниот фактор. Отатму, тие се асоцирани со повисок морталитет на СЛЕ пациентите. Слични релации се докажани и со лупусантикоагулант (LA), додека по однос на високиот титар на антикардиолипинските антитела (aCL) преовладуваат ставовите дека тие имаат протективен ефект (131). Ниски нивоа на анти-См, анти-РНП и антикардиолипин се најдени кај жени без атероматозни плаки. При СЛЕ зголемена е и продукцијата на антитела кон плазма липопротееини - антитела кон оксидираниот ЛДЛ како маркер на атеросклероза (присутни антитела - присутен оксидираниот ЛДЛ), антикардиолипин антитела, анитела кон аполипипротееинот А-I како составен дел на ХДЛ комплексот и самиот ХДЛ. Со оглед дека антикардиолипин, А- I и ХДЛ се атеропротективни липопротееини, присуството на антителата кон нив придонесуваат и навистина се маркер на акцелерирана атерогенеза и на моќен развој на антифосфолипиден синдром (122). Од аспект на имунолошката активност се диференцира ставот дека хронична, помалку агресивна болест поттикнува атерогенеза преку нискостепена инфламација, за разлика од интензивна автоимуна, агресивна форма на СЛЕ при која атеросклерозата е помалку веројатна.(118).

### 1.3.2.3. Амбивалентен ефект на анти СЛЕ терапијата врз атерогенезата

Речиси секој пациент со СЛЕ некогаш мора да биде подложен на терапија со кортикоостероиди. Таа е со двојно влијание врз атеросклерозата - ги влошува традиционалните ризик фактори, но, поради антиинфламаторното и имunosупресивното дејство ги стишува нетрадиционалните, СЛЕ – зависни фактори. Таа двојност во терапискиот ефект го објаснува фактот што поагресивна терапија со кортикопрепарати превенира од атеросклероза, за разлика од недоволна или субдозирани терапија кај пациенти со слаба контрола на болеста (59). Тоа исто така претпоставува дека поагресивните форми на СЛЕ, се сврзани со понизок ризик од атеросклероза, а хронична, помалку агресивна форма, со нискостепена инфламација се јавува како значаен ризик за атерогенеза (132). Улогата на имunosупресантите (циклофосфамид, метотрексат, циклосерин А) се чини е проатерогена, додека на микофенолат мофетил – антиатерогена ( ). Терапија со хидрохлороквин би можела да има антиатерогени ефекти- тој го снижува холестеролот, триглицеридите, хипертензијата и има анти тромботичен ефект ( ). Ритуксимаб го снижува нивото на ИгМ во серумот кај болни со СЛЕ, со што ја намалува протективната моќ на ИгМ антитела од атерогенеза. Од друга страна, овој препарат ја подобрува ендотелната функција. (133).

### 1.3.2.4. Биомаркери на инфламација и ендотелна дисфункција при СЛЕ и атерогенеза

СЛЕ е прототип на системски имуно-комплексни воспалителни нарушувања и воспалението има централно место во патогенезата и растот на атеросклеротичните плаки. (134, 135). Очекувано, ултрансензитивниот С-реактивен протеин (hsCRP) и при СЛЕ-асоцирана атеросклероза се покажа и како значаен маркер на инфламација но и значаен ризик фактор и независен прогностикатор на атерогенеза, кога неговите нивоа се зголемени (136, 137). Тој е воспалителен биомаркер со докажана корелација од зголемен ризик за руптура на коронарна плака (62). Студии со hsCRP кај пациенти со СЛЕ не покажаа поврзаност со активност на болеста, бројот на дијагностички критериуми или специфични оштетувања на органи, но се во корелација со традиционалните фактори на ризик: телесна тежина, крвен притисок и апопротеин-И (63). ТНФ- алфа во улога на биомаркер на



воспаление би можел да партиципира во СЛЕ- асоцирана атерогенеза преку својот хипертриглицеридемичен ефект и промоција на васкуларна инфламација (138).

Оттаму, намалувањето на нивото на воспалителна активност кај СЛЕ би претставувало превентивен чекор во намалувањето на ризикот од васкуларни настани.

Биомаркерите на ендотелијална дисфункција со губиток или дерегулација на хомеостазата на васкуларниот ѕид (тонусот, пермеабилноста, тромбоцитната и леукоцитната адхезија и агрегација, васкуларна тромбоза), и кај СЛЕ претставува најрана етапа во атерогенезата која учествува потоа во сите стадиуми на формирање на плака. Покрај многуте автоантитела создадени при СЛЕ, докажани се антиендотелијални антитела, денес означени како маркери на васкуларно оштетување (139). Истото е следено со пораст на концентрацијата на ендотелинот-1 (ET-1) кој преку моноцитна активација учествуваат во ремоделација на матриксот (139). Мерења на здрави, млади, контролни испитаници покажуваат позитивна корелација на ET-1 со висината на систолниот крвен притисок, Ц-реактивниот протеин, пушењето (140). Испитаници со СЛЕ покажуваат високосигнификантни зголемени вредности на ET-1 во однос на контролната група, со сигнификантно повисоки вредности кај СЛЕ со органски манифестации и активна форма, во однос на пациенти без органски манифестации и во неактивна форма на блеста (141). Во отсуство на имидинг-техники за детекција на ендотелна дисфункција, повеќе функционални методи ефективно ја проценуваат оваа дисрегулаторна состојба- пулс-бранова брзина, мерење на васкуларната тврдост, анти-ендотелијални антитела и сл. Иако поткрепена со мал број студии, методата на ендотелиум-зависна вазодилатација кај пациенти со СЛЕ покажа присуство на ослабена Flow-mediated дилатација кај овие болни, докажувајќи ја еднотелната дисфункција кај овој ентитет и пред да се јават симптоми на КАБ (143, 144).

Претходно дискутираните биомаркери на атерогенеза (поголем дел од нив), како секојдневно достапни при клиничкиот преглед на пациентите со СЛЕ, овозможуваат првична проценка на ризичниот профил на пациентот за атеросклероза и ги одредуваат натамошните насоки на клиничкиот преглед, надополнет со различни дијагностички модалитети. Тие пак, овозможуваат директна или индиректна детекција на атеросклерозата- преку детекција на најраната фаза на еднотелна дисфункција, преку визуелизација на морфолошките

промени прикинети од атероматоза во сидот на артериските крвни садови, преку детекција на миокардните перфузиони нарушувања и како консеквенца на тоа, миокардните функционални нарушувања, се до морфолошка верификација на опструктивна коронарна болест.

#### **1.4. Клиничко-дијагностичка проценка на атеросклероза при СЛЕ**

Клиничките студии за присуство на КАБ кај СЛЕ се малкубројни и базираат врз регистрацијата на васкуларните настани („тврди“ и „меки“) карактеристични за КАБ кај овие болни. Но, изненадувачки е колку овие настани се необјективно помалку присутни кај овие болни, отколку што објективно е присутна КАБ кај СЛЕ. Оттука, во последните неколку години фокусот на истражувачите е во раната детекција - скринингот на преклиничките форми на КАБ, со оглед дека васкуларните настани, сами по себе, претставуваат дијагноза на веќе развиена болест. Во таа смисла, големо значење се дава на дијагностичките методи на неинавазивна проценка на различните аспекти на потенцијално присутната атеросклероза, со цел - избор на дијагностички модалитет, достапен во рутина, кој неинвазивно, брзо и прецизно, со респектибилна точност, би послужил за евалуација на пациенти со СЛЕ, детекција на потенцијална супклиничка КАБ и стратификација на пациенти според ризикот за развој на васкуларни настани (ниско, умерено и високоризичен болен).

##### **1.4.1. Дијагностичка визуелизација на атеросклерозата**

Субклиничката атеросклероза е ран наод кај пациентите со СЛЕ и важен индикатор за кардиоваскуларен ризик и морбидитет (144). Не треба да се превиди субклиничката атеросклероза, бидејќи придонесува за развој на низа компликации, на пр. периферна емболија, прехипертензија или хипертензија и зголемено лево вентрикуларно постоптоварување, што може да резултира со хипертрофија на левата комора и дијастолна дисфункција (145, 146).

За да се дијагностицира субклиничката атеросклероза, се користат неколку неинвазивни имиџинг процедури и нивните излезни информации – индекси/параметри за квантитативна евалуација на морфолошките или функционалните артериски промени при атеросклероза или приказ (слика,скен) на

атероматозна плака или консекеквентно перфузионо-функционално нарушување. Пример за првите е проценка на васкуларна ригидност, мерење на брзината на пулсниот бран, мерење на дебелината на каротидната интима-медија (кДИМ) и мерење на калциумски скор во коронарниот систем, а во вторите се вбројуваат - визуелизација или детекција на атеросклеротични плаки, студии за проценка на миокардијална перфузија и функција

#### **1.4.1.1. Проточно-посредувана дилатација на брахијалната артерија**

Васкуларната ригидност обично се проценува од проточно-посредувана дилатација (FMD) со користење на васкуларна ултрасонографија. Повисокиот притисок на пулсот, за да се постигне одреден степен на дистензија на садот, сугерира пониска фреквенција на садот, а со тоа и поголема негова ригидност/крутост (151). Се смета дека нарушениот FMD претставува рана фаза во процесот на атерогенезата. Пациентите со СЛЕ имаат значително помал FMD, што не е целосно објаснето со класичните кардиоваскуларни фактори на ризик (152). Лупус нефритис, активност со повисока болест, мерена со индекс на активност на СЛЕ (SLEDAI) и повисоки нивоа на CRP, била поврзана со нарушена функција на брахијалниот ендотелиум (153). Аортната крутост, евалуирана директно со трансезофагеална ехокардиографија, е повисока кај пациентите со СЛЕ кај хипертензија, но нормотензивните СЛЕ пациенти, исто така, имаат повисока крутост на аортата отколку нормотензивните контроли (154).

#### **1.4.1.2. Брзина на пулсен бран или PWV (pulse wave velocity)**

Пациентите со системски лупус еритематозус, исто така, имаат поголема брзина на пулсен бран (каротидно-феморална или каротидна-радијална) отколку контролите, но предиктивната вредност за цереброваскуларни настани не е јасна (155). И покрај тоа, брзината на пулсниот бран е поврзана со други класични кардиоваскуларни фактори на ризик како што се возраста, индексот на телесна маса и хипертензијата (155-157, 158).

#### **1.4.1.3. Ултрасонографија (УС) на каротидни артерии – дебелина на интима медија и визуелизација на атероматозни плаки**

Б-модус УС е прецизна, неинвазивна метода која во дијагностиката на атеросклерозата, особено сублиничката форма, се вклучува со процена на дебелината на артеријалниот ѕид (ДИМ) и откривање и процена на степенот на застапеноста на атеромските плаки. Б-модалитет на УС открива макар една фокална плака кај повеќе од 40% жени со СЛЕ, и макар една долга плака или мултипли фокални кај повеќе од 20% пациентки (159). 10-годишно следење на овие пациентки од истата група автори покажа прогресија на плаките кај 27% од испитаниците со зголемување на ДИМ за 0,011мм/годишно. Но некои автори предност во детекција на атеросклероза кај болни со СЛЕ даваат попрво на статусот на атероматозните плаки отколку на ИМИ.

Жените со СЛЕ исто така имаат зголемена инциденца на субклиничка атеросклероза; во студија каде ултразвучно се испитувани кардотидните артерии, кај пациенти со лупус утврдена е преваленца на каротидна атеросклероза од 37,1%, во споредба со 15,2% кај контролната група (137).

Дебелина на интима медиа (ДИМ) - Повеќето студии ја одредуваат ДИМ на ниво на каротида поради подобра достапност, но преваленцата, карактеристиките, факторите на ризик или предикторите на аорталната атеросклероза веројатно се слични на каротидна атеросклероза (160-162). Постои значителна хетерогеност во однос на протоколите за испитување во методот за мерење на ДИМ во однос на испитуваните сегменти на каротидите - унилатерални / билатерални мерења, мерења на длабоки ѕидови, блиски ѕидови или обете ѕидови и експресија и средна или максимална ДИМ. За големи популации, најшироко е користена проценк на ДИМ, со можност да се предвиди мозочен удар и миокарден инфаркт кај општата популација (147, 148). И кај СЛЕ пациентите постојат јасни докази за значително зголемување на кДИМ, што се покажано во прегледи на мета-анализа на голем број студии (163). И кај жени со СЛЕ, без претходни кардиоваскуларни епизоди, кДИМ на почетокот бил предиктор на идни кардиоваскуларни епизоди (164). Ова било особено прецизно при истовремено присуство на каротидни плаки. Што се однесува до аортната ДИМ, вредностите исто така се повисоки кај пациентите со СЛЕ во однос на контролните групи според возраста и полот (164).

Визуелизација на атеросклеротични плаки - За раните фази на атеросклероза, кДИМ е посензитивен маркер (137) на атеросклероза, но откривањето на атеросклеротични плаки сепак е подобар индикатор за

кардиоваскуларен ризик, од ДИМ како поединечна метода (149, 150). Кај СЛЕ, утврдено е дека каротидните плаки се 2,4 пати позастапени, отколку кај општата популација, со максимално 5,6 пати поголема застапеност кај пациентите помлади од 40 години (144). Во група пациенти со зголемен ризик за присуство на плаки, се и оние со подолго траење на болеста, повисок индекс на оштетување и оние со помалку агресивни имуносупресивни терапии (144).

#### **1.4.1.4. Electron-beam CT визуелизација и квантификација на атероматозните плаки**

Овој метод е корисен во идентификација на КАБ преку детекција на коронарните артериски плаки и содржината на калцификациите во нив (мерење на калциумскиот скор) како маркер на супклиничка атеросклероза (60). Присуството и масивност на калцификатите во коронарните артерии, проценети преку компјутеризираната томографија, се корисен маркер на присуството на атероматоза на овој васкуларен сегмент. Коронарните калцификати најверојатно се поизразени кај помладите пациенти со СЛЕ во споредба со контролите според возраста, но исто така и кај пациенти со зголемена активност на болеста (165). При проценка на ризикот од кардиоваскуларни епизоди поврзани со атеросклеротични плаки, се сугерира дека квантификацијата на плаките може подобро да го одрази степенот на атеросклероза, наместо само да го процени присуството или отсуството на плаки (137).

#### **1.4.1.5. Дијагностички методи за визуелизација на миокардните перфузии и функционални нарушувања при СЛЕ асоцирана атеросклероза – МПС, ПЕТ, УС и НМР**

Повеќе методи се во функција за сликовно верифицирање или имиџинг на коронарна атеросклероза преку визуелизација и квантификација на консеквентни перфузии и функционални промени на миокардот на ЛК.

Во последната деценија на тој план се наметнува миокардната перфузиона томосцинтиграфија со 99mTc МИБИ (СПЕКТ МПС 99mTc МИБИ), како скрининг-метод наменет за истовремена процена на перфузиониот и функционалниот статус на миокардот во услови на КАБ, значаен во селекција на пациенти со СЛЕ во ризик од супклиничка КАБ и срцеви настани. Методот ги проценува хемодинамските

консеквенци на атеросклерозата и атероматозната плака во коронарниот систем, преку статусот на миокардната микроциркулација, што е особено значајно за СЛЕ (во услови на ендотелна дисфункција). Тој ја карактеризира миокардната исхемија преку процена на екстензитетот, интензитетот, и степенот на реверзибилноста на миокардната исхемија, а синхорно со перфузиониот статус, методот проценува регионална и глобална кинетика на левата комора во истите услови. Користејќи МПС, дефекти на миокардна перфузија биле откриени кај 40%-60% од жените со СЛЕ (48). 13-пати зголемен ризик од кардиоваскуларни епизоди е пронајден кај пациенти со СЛЕ кои имале перфузиони абнормалности на МПС, по средно следење од 8,7 години (166). МПС при СЛЕ детектира перфузиони испади кај 22-54% од асимптоматски жени со СЛЕ со здружено дејство на традиционални и СЛЕ-асоцирани ризик-фактори (169, 170, 48, 171). Sun и сор (172) откриваат КАБ кај 27/33 (82%) пациенти со СЛЕ, од кои дури 12 (44%) се асимптоматски, а само 5 (4%) од нив со традиционални ризик-фактори. Nikroog и сор (166) регистрираат перфузиони испади со МПС кај 37,7% од испитаници, чие следење средно 8,7 години покажало дека МПС во детекција на КАБ при СЛЕ е силен и независен предиктор за срцеви збиднувања од типот миокарден инфаркт и градна болка. Sella и сор (48) со МПС детектирале КАБ кај 28% испитаници со СЛЕ, ангиографски - 38% со плаки на ЛАД. Тие го препорачуваат овој метод за скрининг на пациенти со СЛЕ за ангиографија – пациенти со МПС-детектирана миокардна исхемија, истовремено со присутни над 4 традиционални ризик фактори.

Со друг високософистициран, но и скап нуклеарно-медицински метод - позитронска емисиона томографија (ПЕТ), миокардниот проток на крв бил мерен во фазата на одмор и по администрација на аденозин (хипермична фаза) (167). Вклучувачки критериуми биле пациенти кои боледуваат од СЛЕ или ревматоиден артритис, со нормални или минимално афектирани коронарни артерии при ангиографија (<20% намалување на луминалниот дијаметар) и без кардиоваскуларни фактори на ризик. Свкупно, студијата покажала дека миокардната перфузија за време на аденозинската хипермија и резервата на коронарниот тек биле значително намалени кај овие пациенти во споредба со контролите. И покрај малата големина на примерокот, студијата предупредува на фактот дека намалена коронарна резерва постои во отсуство на значајна коронарна

артериска болест и може да биде резултат на пролонгирано воспаление кое претходи на предвремена коронарна артериска болест.

Студиите за миокардијална перфузија со користење на кардијална магнетна резонанца (кНМР), дополнително, довеле до заклучок дека пациентите со СЛЕ имаат тенденција да имаат посебен и подифузен модел на зголемување на контрастот на сидот на коронарната артерија, отколку сидот на коронарната артерија кај пациенти без СЛЕ или здрави индивидуи. Овие разлики биле објаснети со присуство на подифузнаата васкуларна инфламација кај СЛЕ (168).

Од аспект на ЛК дисфункција МПС, 2Д ехокардиографија, радионуклидна вентрикулографија, НМР како дијагностички методи помагаат во процена на степенот на миокардната дисфункција при СЛЕ, која почесто се презентира како дијастолната дисфункција на левата комора со зачувана систолна функција (55).

Stosa&Rahman (55) наоѓаат дека наведените методи на морфолошки и функционален имиџинг се уште недоволно се искористени во евалуацијата на коронарната и периферната циркулација кај пациенти со СЛЕ.

## **2. МОТИВ**

Мотивот за изучување и научното истражување на проблемот на атерогенеза кај болни со СЛЕ потекнува од спецификите на КАБ при СЛЕ. Таа се одликува со рано јавување и засегнатост и на помлада популација, со субклиничка форма – асимптоматска, олигосимптоматска, со атипична болка, а забрзана прогресија на атеросклероза и предиспонираност кон прематурни инфаркти.

Мотивот е уште пооправдан поради недоволната конципираност на ризик-стратификациони дијагностички постапки за рана процена на коронарната васкуларна засегнатост со атеросклероза, фаворизирана од СЛЕ. Значаен дел од тие постапки се составни елементи на клиничкиот преглед и на дијагностичките процедури кои го сочинуваат рутинскиот контролен преглед на овие пациенти, и оттаму секојдневно достапни на ревматолозите - следење на ризик-факторите за атеросклероза, на степенот на ткивните оштетувања и активноста на СЛЕ, на имунолошката активност на СЛЕ, биолошките маркери на инфламација и ендотелна дисфункција. Особено мотивирачки момент е избор на дијагностички техники – невизуализациони и визуализациони, која би задоволила критериуми за скрининг-

метода за морфолошка и функционална евалуација на КАБ кај пациенти со СЛЕ и со ризичен профил за атеросклероза.

Покрај скринингот за КАБ кај болни со СЛЕ, светската литература е фокусирана и на нејзината превенцијата преку откривање и елиминирање или минимизирање на ризик-факторите, традиционалните и СЛЕ-специфични и добра контрола на основната болеста.

### **3. ХИПОТЕЗА**

X1. Од студијата се очекува да се дефинира проатерогениот ризичен профил на болните со СЛЕ, кој ќе ги издвои ризик-факторите (традиционални и СЛЕ-специфични), како и рутински достапните биомаркери на имунолошката активност на болеста, инфламацијата, ендотелната дисфункција, прокоагулантната тенденција асоцирани со овие васкулопатии, оттаму значајни како прогностиктори на КАБ кај СЛЕ.

X2. Особено се очекува да се издвои група на млади пациентки – жени со СЛЕ, асимптоматски за КАБ, со очекуван низок до умерен ризик за КАБ (според застапеноста на традиционалните ризик-фактори на атерогенеза, СЛЕ-специфичните ризик фактори), кај кои миокардната перфузиона томосцинтиграфија ќе открие прематурна атеросклероза, со макро- или микроциркулаторна болест, високоризична за непознаена КАБ и прематурен инфаркт.

X3. Добиените клиничко-лабораториски податоци и наоди од дијагностичките процедури ќе овозможат конципирање на ризик-стратификациони дијагностички постапки за рана процена на коронарната васкуларна засегнатост со атеросклероза, фаворизирана од СЛЕ.



## 4. ЦЕЛИ

Целите на научното истражување од оваа област би биле насочени кон:

1. Идентификација на проатерогените ризик фактори и процена на ризичниот профил за атеросклероза кај испитаници со СЛЕ преку:
  - Испитување на застапеноста на традиционалните ризик-фактори: хиперлипидемија, обезност, хипертензија, дијабетес, пушење, генетска предиспонираност и др.
  - Испитување на застапеноста на СЛЕ-специфични ризик-фактори за атеросклероза : траењето, активноста на основната болест, успешност во контролата на болеста, степенот на имунолошката агресивност (СЛЕ-специфични автоантитела), на прокоагулантната тенденција (лупус антикоагуланс, антифосфолипидни антитела), ефектите на кортикостероидната и имunosупресивната терапија, активноста на васкуларната инфламација (hsCRP) и на ендотелната дисфункција (ендотелин-ЕТ1),
2. Идентификација на проатерогените ризик фактори и процена на ризичниот профил за атеросклероза кај контролните испитаници, мечувани со СЛЕ испитаниците според полот, возраста и ризичниот профил, но без присуство на СЛЕ преку испитување на застапеноста на традиционалните ризик-фактори: хиперлипидемија, згоеност, хипертензија, дијабетес, пушење, генетска предиспонираност и др.
3. Споредба на ризичните профили за атеросклероза на СЛЕ испитаниците и контролните испитаници – споредба меѓу општите групи, и групите испитаници помлади и повозрасни од 45 години,
4. Процена на миокардниот перфузионен статус и лево-коморска функција кај двете групи испитаници со ЕКГ синхронизирана <sup>99m</sup>TcMIBI СПЕКТ миокардна перфузиона томосцинтиграфија со цел:

- одредување и споредба на преваленцата на миокардните перфузии и функционални нарушувања во двете групи испитаници, и тоа во општите групи и подгрупите испитаници помлади и постари од 45 години,
- споредба на перфузиите и функционалните показатели добиени од МПС кај испитуваните групи и подгрупи на испитаниците со СЛЕ и контролните испитаници,
- корелација на проатерогените ризик-фактори со патолошкиот миокарден перфузионен скен – патолошки МПС во споредуваните групи.

## 5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

### 5.1. МАТЕРИЈАЛ / ИСПИТАНИЦИ

Студијата по својот дизајн е проспективна клиничка студија, опсервациска, пресечна и беше изведена на Универзитетската Клиника за ревматологија, Универзитетска Клиника за кардиологија и Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина, Медицински факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје.

Во студијата беа вклучени 120 испитаници, и тоа:

- група од 60 испитаници-пациенти со СЛЕ (амбулантски контролирани на Клиника за Ревматологија) и
- група од 60 контролни испитаници, match-увани со испитаниците со СЛЕ според идентичната полова, возрастна дистрибуција, ризичниот профил за атеросклероза, но без присуство на СЛЕ (рутински упатувани на Клиника за Кардиологија за дијагностика на КАБ со МПС, согласно нивниот ризичен профил и претест-веројатноста за постоење на КАБ)

СЛЕ-испитаници - Инклузиони критериуми:

- на возраст – над 18 години,
- со над 5 години траење на болеста,
- со активна форма на болеста според SLEDAI-2K индексот (индекс над 6),

- на третман со кортикотерапија и други анти СЛЕ медикаменти
- асимптоматски за КАБ (без или со атипична градна болка)

#### СЛЕ-испитаници - Ексклузиони критериуми

- Испитаници без претходна историја за КАБ и без интервентни процедури
- Хоспитализирани, клинички тешки форми на СЛЕ
- Бремени пациентки

#### Контролни испитаници- Инклузиони критериуми

- на возраст – над 18 години,
- средна претест веројтност за КАБ

#### Контролни испитаници- Ексклузиони критериуми

- Испитаници без претходна историја за КАБ и без интервентни процедури
- Хоспитализирани, клинички тешки форми на КВБ
- Бремени пациентки

## **5.2. МЕТОДИ**

За целите на студијата беше изработен работен прашалник за евалуација на пациентите вклучени во студијата (во прилог). Сите испитаници беа евалуирани според работниот прашалник за клиничко-лабораториските податоци за процена на статусот на основната болест – СЛЕ и клиничко-лабораториските податоци од интерес за предикција на КАБ, според следните обележја:

### **5.2.1 Клиничко-лабораториска дијагностика на СЛЕ**

1. Демографски податоци: пол, возраст на испитаниците, висина, телесна маса (во момент на изведување на МПС);

2. Клинички обележја на СЛЕ:

- траење на СЛЕ,
- клиничко-лабораториски податоци од амбулантски спроведените контролни прегледи, кои послужија како основа за проценка на активноста на болеста според СЛЕДАИ-2К прашалникот (анамнестички податоци, физикален преглед, податоци од хематолошките и уринарните лабораториски анализи, податоци од наодите од дијагностичките процедури од интерес),
- терапевтски протокол во претходниот курс на болеста и последниот месец пред испитувањето,

- имунолошка активност на СЛЕ (според АНА/аДНА),
- инфламаторна активност (hsCRP),
- ендотелна функционалност (ЕТ-1),
- прокоагулантна активност (според аФл, ЈА).

Клиничката проценка на активноста на болеста (СЛЕ) е вршена врз основа на присуство на одредени манифестации од критериумите за класификација на СЛЕ, според следните критериуми:

За бубрежни промени: креатинин клиренс помал од 1,0 мл/с, уреа во серум повисока од 8,5 mmol/l, наод на клеточни цилиндри и еритроцити во седимент на урината и протеинурија поголема од 1 g/l.

Хематолошки промени: леукопенија помала од  $4,0 \times 10^9/l$ , тромбоцитопенија помала од  $100 \times 10^9/l$ , хемолитичка анемија (хипербилирубинемија, ретикулоцитоза, позитивен Coombs-ов тест).

Присуство на перикардит и плеврит врз основ на клиничкиот наод, РТГ промени, ЕКГ промени, ехокардиографија, ултразвук на бели дробови, плеврална пункција и биохемиски, цитолошки и микробиолошки наоди од пунктатот.

Невропсихијатриски промени дефинирани со клинички наод.

Наведените манифестации се земени како “мајорни”, додека како помалку значајни или “минорни” манифестации се следните: алопеција, артритис, фацијален едем, фотосензитивни реакции, Раупауд-ов феномен, дискоидни промени, орофарингеални улцерации.

Покрај стандардните лабораториски испитувања (седиментација на еритроцитите, крвна слика, диференцијална крвна слика, гликемија, уринарен наод, уреа во серум, креатинин во серум, протеинограм, липиден статус, хепатограм), правени се и поспецифични имунолошки испитувања. Одредувани се АНА, анти dsDNA антитела, анти Sm антитела, лупус антикоагулант антитела (ЈА), антифосолипидни антитела (аФл), С3 и С4 компоненти од системот на комплементот..

Одредување на антинуклеарни антитела (ANA)

Користена е индиректна имунофлуоресцентна метода на врзување на серумски анти-нуклеарни антитела (ANA) за соодветни антигени присутни во HEp-2 клетките. Резултирачките комплекси на антиген-антитела се детектираат со помош на флуоресцеин, обележан со анти-хуман имуноглобулин, и визуелизиран со помош на флуоресцентен микроскоп. Сензитивноста на одредувањето на антинулеарни антитела е повисока од 95% за системски лупус еритематозус, иако специфичноста е особено ниска. Методата е работена на ЈЗ УУ Клиника за ревматологија.

#### Одредување на серумско ниво на анти-dsDNA антитела

Анти-dsDNA антителата се одредуваат со ензимска имунолошка метода при што во примерокот се врзуваат за антигенот имобилизиран на површината на микровел плочка. При инкубација, конјугат на пероксидаза-маркирани имуноглобулини со хуман IgG се врзува за површински антитела. Конечно се додава воден раствор на 3,3 и 5,5'-тетраметилбензидин (ТМВ) во секој примерок како ензимски супстрат и по развојот на бојата, ензимската реакција се прекинува со киселина. Формирианиот жолт производ се мери во фотометрија на 450 nm и е пропорционален на количината на антитела присутни во примерокот. Оваа метода е со специфичност од 98-100% за системски лупус еритематозус и чувствителност од 40-60% 4. Методата е работена на Клиника за ревматологија.

#### Одредување на анти Sm антитела

SmD1-антителата се одредуваат со индиректна ELISA метода за квантитативно и квалитативно мерење на автоантитела на IgG класа против SmD1 пептидот во серум. Бидејќи се многу специфични, анти-Sm антителата се ACR критериум за системски лупус еритематозус (СЛЕ) и се смета за патогномонична карактеристика на болеста. Сепак, нивната дијагностичка сензитивност е релативно ниска. Употребата на синтетички пептид кој го претставува имунодоминантниот епитоп на SmD1 ја зголемува чувствителноста за анти-Sm антитела кај пациенти со СЛЕ до 70% со специфичност од речиси 94%. Методата е работена на Клиника за ревматологија.

#### Одредување на лупус антикоагулант антитела

Лупус антикоагулант антитела се одредуваат со индиректна ELISA метода за квантитативно и квалитативно мерење на автоантитела. Методата е работена на Институт за трансфузиона медицина.

#### Одредување на антифосфолипидни антитела

Антифосфолипидни антитела се одредуваат со индиректна ELISA метода за квантитативно и квалитативно мерење на автоантитела. Методата е работена на Институт за трансфузиона медицина.

#### Одредување на C3 и C4 компонентите од серумски комплемент

Компонентите на серумскиот комплемент (C3, C4) се одредувани со метод на радијална имунодифузија. Методата е изработена на Институтот за клиничка биохемија, Медицински факултет – Скопје.

### **5.2.2 Клиничко-лабораториска дијагностика на КАБ**

- Симптоматологија на КАБ - без симптоми, атипична симптоматологија (граден дискомфорт), диспнеа, замор, аритмии
- Присуство на традиционалните ризик фактори за КАБ: хипертензија (како ризик фактор над 110/70 ммХг), дијабет (гликемија над 5,4 ммол/Л, ХБА1Ц над 5,7%) дислипдемија (серумска концентрација на холестеролот во крвта над 6,0 mmol/l, на LDL над 3,0 mmol/l, HDL со нормален опсег 0.9-1.4 mmol/L, TG над 1,7 mmol/L), обезност изразена како (БМИ>30, нормално 18-25), всЦРП над 6 mg/L, пушење, фамилијарна оптовареност за КАБ, менопауза.
- Клиничка состојба на испитаниците според CCS класификацијата за присуство на ангинозен синдром или NYHA класификацијата за функционална состојба
- Претходни параклинички испитувања (КСТ, ЕХО и др)
- За одредување на вредноста на серумскиот ендотелин-1 на Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина беше воведен РИА метод, на серија здрави испитаници и во рамките на пилот студијата, на 18 пациенти со СЛЕ.

РИА методи се високоспецифични методи со голема моќ за детекција на минимално количество на биолошки активни супстанции во телесните течности и ткивните екстракти. Се базираат врз конкуритивната реакција помеѓу антигенот (а/г) и специфичното антитело (а/т), каде како резултат на реакцијата се создава комплекс антиген-антитело со неврзан антиген во слободната фракција. Во системот за одредување на серумскиот ендотелин-1, се внесува серумот од пациентот со непозната содржина на антигенот кој е всушност ендотелинот-1, радиоактивна форма на антигенот – радиообележан ендотелин-1 и специфично антитело. По завршената реакција на поврзување, се мери радиоактивноста на комплексот а/г-а/т, во кој, радиообележаната форма на а/г – радиообележан ендотелин е застапен обратнопропорционално на застапеноста на необележаниот ендотелин-1 (повисока концентрација на пациентскиот ендотелин-1- помало врзување на радиообележаниот ендотелин-1 – помала радиоактвност и обратно). Од измерената радиоактивност на комплексот, преку стандардната крива со познати растечки концентрации на необележаниот ендотелин-, се отчитува непозната концентрација на пациентскиот ендотелин-1 во серумот. Во студијата е користен РИА кит RIA-0660-RK-023-01 на Phoenix Pharmaceuticals, достапен, лесно изводлив, со висока осетливост, специфичност, прецизност и точност на добиениот резултат. Во контролната група испитаници е дефинирана нормалната средна вредност на сеумската концентрација на ЕТ-1 од  $98 \pm \text{pg/ml}$ ).

**Работен прашалник за евалуација на присуство на КАБ и ПVB кај болни со СЛЕ**

Име, презиме \_\_\_\_\_ Пол \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_

**Податоци за основната болест (SLE):**

Година на дијагностицирање \_\_\_\_\_ вклучување на пациенти со над 5 години траење)

Disease activity index SLEDAI \_\_\_\_\_

(за секој пациент се пополнува СЛЕДАИ- 2К прашалник- во прилог)

Терапија (вид, дози и времетраење пред испитувањето) \_\_\_\_\_

КС- \_\_\_\_\_

Антималарик- \_\_\_\_\_

Имуноспресивна- \_\_\_\_\_

Друго- \_\_\_\_\_

**Лабораториски наоди од интерес за атерогенеза при СЛЕ:**

АНА,аДНА,- \_\_\_\_\_

аФл,ЛА,- \_\_\_\_\_

хсЦРП,- \_\_\_\_\_

Ендотелин- \_\_\_\_\_

**Податоци од интерес за проценка на постоење на КАБ:**

**Ризик фактори:**

Пушач \_\_\_\_\_, Хипертензија (над 140/90 ммХг) \_\_\_\_\_,

Периф.васк.болест \_\_\_\_\_,Дијабет \_\_\_\_\_,

Гојност \_\_\_\_\_ (ГТ \_\_\_\_\_, ТВ \_\_\_\_\_, ВМІ \_\_\_\_\_),

ХЛП: Хол \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ TG \_\_\_\_\_ VLDL \_\_\_\_\_

Фам.анамнеза за КАБ \_\_\_\_\_, Менопауза \_\_\_\_\_,

**Кардиолошки преглед: \_\_\_\_\_**

**Клинички податоци:**

Градна болка: типична/атипична \_\_\_\_\_ Диспнеа: ДА/НЕ \_\_\_\_\_ Аритмија: \_\_\_\_\_ ДА/НЕ \_\_\_\_\_

Претходна историја за КАБ: \_\_\_\_\_ Инфаркт / Stent / A-C \_\_\_\_\_ By \_\_\_\_\_ pass \_\_\_\_\_ graft \_\_\_\_\_

Клиника: \_\_\_\_\_

CSC класа \_\_\_\_\_ и NYHA класа \_\_\_\_\_

КСТ \_\_\_\_\_ Ехо \_\_\_\_\_ Коронарографија \_\_\_\_\_ (пред \_\_\_\_\_ или \_\_\_\_\_ по \_\_\_\_\_

МПС) \_\_\_\_\_

**Податоци од МПС**

Перфузиона студија: Нормален/Патолошки наод

ЛАД: екстензитет \_\_\_\_\_ интензитет \_\_\_\_\_ тип на дефект \_\_\_\_\_

РЦА: екстензитет \_\_\_\_\_ интензитет \_\_\_\_\_ тип на дефект \_\_\_\_\_

ЛЦХ: екстензитет \_\_\_\_\_ интензитет \_\_\_\_\_ тип на дефект \_\_\_\_\_

ССС/СРС/СДС \_\_\_\_\_

Др. Кавитет: ЛК \_\_\_\_\_ ДК \_\_\_\_\_ ТИД \_\_\_\_\_

Gated EF \_\_\_\_\_ EDV \_\_\_\_\_ ESV \_\_\_\_\_ L/H \_\_\_\_\_

EF \_\_\_\_\_ EDV \_\_\_\_\_ ESV \_\_\_\_\_



### **5.2.3. Дијагностика на КАБ со методот на Миокардна перфузиона сцинтиграфија (МПС) со $^{99m}\text{TcMIBI}$ во ЕКГ-синхронизиранiot СПЕКТ модалитет**

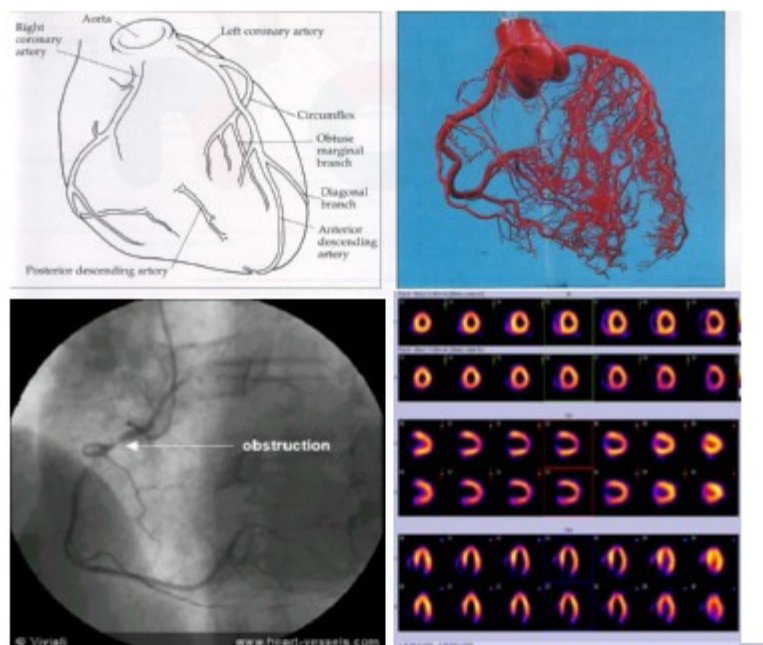
Сите испитаници со СЛЕ, како и испитаниците од контролната група (без СЛЕ), по процена на ризичниот профил за КАБ, беа упатувани на миокардна перфузиона томосцинтиграфија – МПС со  $^{99m}\text{TcMIBI}$ , за детекција на КАБ преку проценка на миокарден перфузионен статус одн. миокардни перфузиони нарушувања и симултана проценка и детекција на ЛК дисфункција, глобална и регионална. Во зависност од МПС наодите, пациентите со докажана КАБ беа упатувани на дијагностички и интервентни кардиолошки процедури согласно на етаблираните МПС критериуми за дијагностика, водење и третман на КАБ.

Методата е во повеќедецениска рутинска примена на Универзитетската Клиника за кардиоваскуларни заболувања и Институтот за патофизиологија и нуклеарна медицина. Медицински факултет, УКИМ, Скопје.

Во нашата студија, кај испитаниците од двете групи – СЛЕ испитаници и контролни испитаници (без СЛЕ), за проценка на миокардниот перфузионо-функционален статус беше применувана ЕКГ-синхронизирана СПЕКТ/КТ МПС со  $^{99m}\text{TcMIBI}$ . Детектираните миокардни перфузиони и функционални нарушувања („патолошки МПС наоди“) потоа беа корелирани со различни обележја асоцирани со основната болест – СЛЕ и атеросклерозата, во општите групи (група со СЛЕ испитаници и во контролната група) и нивните подгрупи (помлади и повозрасни од 45 години, групи со нормален МПС со групи со патолошки МПС), како и меѓусебно (групата со СЛЕ споредено со контролната група).

МПС е нуклеарно-медицински дијагностички метод наменет примарно за визуелизација на миокардната перфузија, и тоа во базални услови или во мирување, но и во оптоварување (стрес студија), со цел - детекција и квалификација на миокардните перфузиони абнормалности присутни при миокарден исхемичен синдром. Овој метод базира врз примената (интравенска) на радиофармацевтици кои се акумулираат во миокардот пропорционално на регионалниот миокарден крвен проток. За разлика од коронарографијата, која ги прикажува големите, епикардни

коронарни садови, перфузионите радиофармацевтици, минуваат прво низ коронарниот систем, потоа се дистрибуираат низ миокардната микроциркулација, за да се акумулираат и задржат интрамиоцитно, отсликувајќи ги на тој начин миокардната микроциркулација и интактната миоцитна функција



(слика 1).

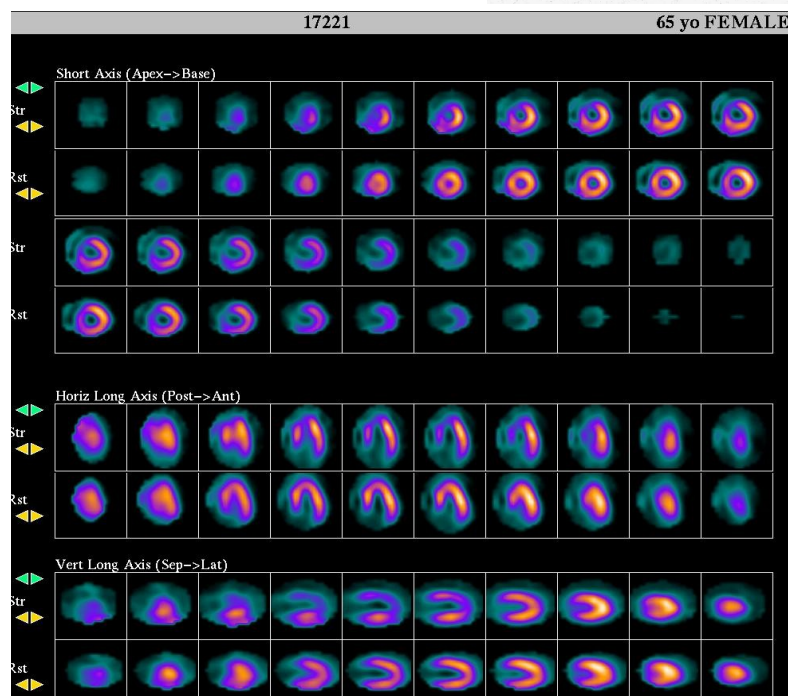
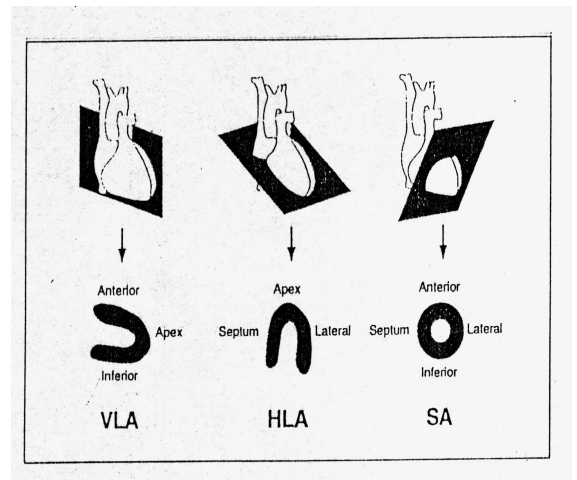
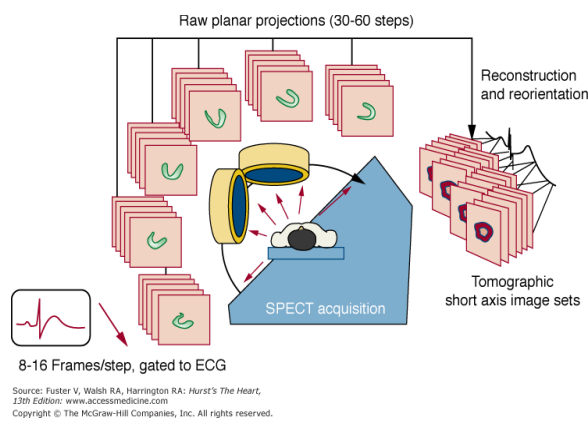
**Слика 1. Коронарни епикардни артерии и коронарна микроциркулација (горен ред)**

**Коронарографија и Миокарден перфузионен скен (долен ред)**

Миокардниот СПЕКТ скен овозможува тридимензионален приказ на миокардната микроциркулација, миоцитната функција и вијабилноста на миокардот (Слика 2), со можност за анализа на миокардните томосцинтиграми во трите карактеристични оски на скенирање (кратка, вертикална долга и хоризонтална долга оска (слика 2)). Методот овозможува квалитативна (визуелна) и квантитативна (компјутерска) проценка на миокардна

перфузија и функција во мир (базален коронарен проток) и напор (коронарна/срцева резерва).

МПС изведена во ЕКГ-синхронизиранiot модалитет, покрај визуелизацијата на миокардната перфузија овозможува и истовремена проценка на регионалната и глобалната ЛК кинетика, во што овој метод високо корелира со другите дијагностички методи, докажани за таа намена, како ехокардиографијата, контрастната венстрикулографија, НМР и РНВ (173, 174, 175), покажувајќи притоа ниска интеропсерверска и интраопсерверска варијабилност



Слика 2. Миокарден перфузионен скен со техника на скенирање во пресеци по различни оски - томосцинтиграфија (SPECT техника) (VLA- vertical long axis, HLA- horizontal long axis, SA- short axis)

Во дијагностичкиот протокол за евалуација на градната болка и детекција на КАБ, овој метод има јасно дефинирана позиција. Со својата висока дијагностичка прецизност- сензитивност од 90% и специфичност од 76%, МПС е супериорна во однос на коронарниот стрес-тест и по правило, како тријажен метод, и претходи на коронарографијата. Но, МПС се применува и при коронарографски веќе верифицираната стеноза, кога внесува дополнителна информација за сигнификантноста на стенозата, одн. хемодинамска консеквенца од стенозата врз миокардната ткивна перфузија (микроциркулацијата) и вијабилноста на миокардот, како и за развиеноста и адекватноста на колатералната мрежа, засегнатоста на регионалната и глобалната ЛК функција. МПС овозможува проценка и на проширеноста и на тежината на миокардната исхемија при КАБ, степен на реверзибилност, бројот на засегнати коронарни артерии и др.

### **5.2.3.1. Принципи на дијагностика на КАБ со $^{99m}\text{TcMIBI}$ МПС**

$^{99m}\text{TcMIBI}$  е липофилен, моновалентен катјонски комплекс којшто, по интравенска апликација, се доставува до миокардот и се дистрибуира низ миокардната микроциркулација пропорционално на големината на коронарниот проток и интензитетот на миокардната прокрвеност. Потоа, радиотрасерот се транспортира во внатрешноста на миоцитот, привлекуван од негативниот трансмембрански потенцијал на клетката.

Во нормално перфундираниот миокард, негативниот трансмембрански потенцијал во миоцитите е зачуван, па настанува пасивна дифузија на  $^{99m}\text{Tc MIBI}$  во клеточната внатрешност, со секвестрација и ретенција на истиот во митохондриите-скенот прикажува хомогена дистрибуција на радиофармацевтикот, без акумулациски дефекти (Слика 3)

Во регијата на миокардната исхемија, јонскиот флукс на  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  преку миоцитната мембрана е значајно нарушен, негативитетот на мембранскиот потенцијал ослабува, што причинува пролонгирана деполаризација на миоцитната мембрана. Настанатиот интраклеточен позитивитет ги сопира транспортот и акумулацијата на  $^{99m}\text{TcMIBI}$  во миоцитите, што на

сцинтиграмите се презентира како акумулациски дефект. По опоравувањето од исхемијата, трансмембранскиот потенцијал, а со тоа и транспортот и акумулацијата на  $^{99m}\text{TcMIBI}$  во миоцитот се обновуваат, па регистрираниот акумулациски дефект во базални услови се исполнува - сцинтиграфскиот наод во мирување е нормален, а севкупниот наод на постоење на „реверзибилен“ акумулациски дефект упатува на стрес-индуцибилна миокардна исхемија (Слика 3)

Фиброзно променет миокард по миокардниот инфаркт, состојби на миокардна зашеметеност и миокардна хибернација карактеристично се препознаваат на МПС како наод на перзистирачки акумулациски дефект, присутен и во мирување и во оптоварување – фиксен акумулациски дефект. И потежок тип на миокардна исхемија истот така може да има карактеристики на фиксни или нецелосно реверзибилни дефекти (Слика 3).

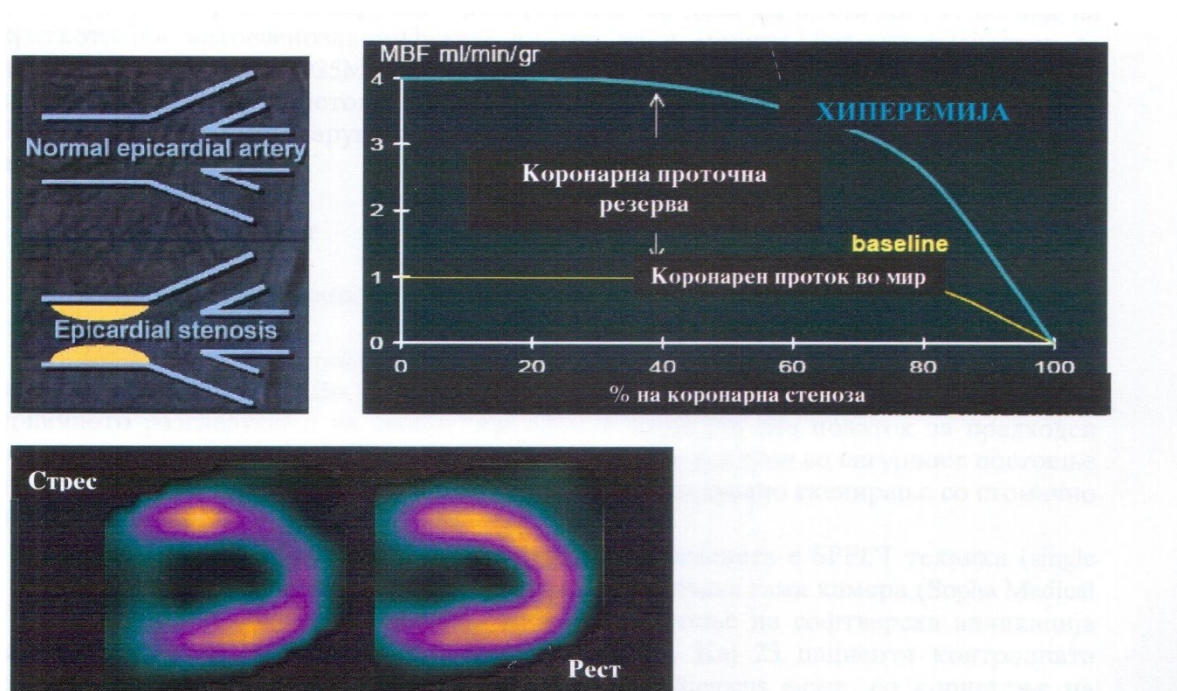
#### 5.2.3.2. Протокол на ЕКГ синхронизирана $^{99m}\text{TcMIBI}$ СПЕКТ МПС

$^{99m}\text{TcMIBI}$  МПС кај нашите пациенти беше применета за дијагностички цели, што подразбираше нејзиното изведување и во мирување и во оптоварување. Како стресор беше применуван Дипиридамол, кој како антагонист на миоцитните мембрански  $A_2$  рецептори за интрамиоцитна реутилизација на аденозинот, причинува неговото кумулирање во миокардната микроциркулацијата и аденозин-посредувана вазодилатација. Вазодилатацијата во територијата на стенозираната коронарна артерија шесткратно го зголемува миокардниот проток, додека вазодилаторски ефект е многу слаб или отсутен во стенозираниот крвен сад (каде вазодилатацијата, како локален авторегулаторен механизам е искористена веќе во мирување). На тој начин се создава нехомогена дистрибуција на миокардниот проток, со потенцирање на миокардната исхемија во територијата на стенозираноот сад, во кои ќе изостане интрамиоцитна акумулација на

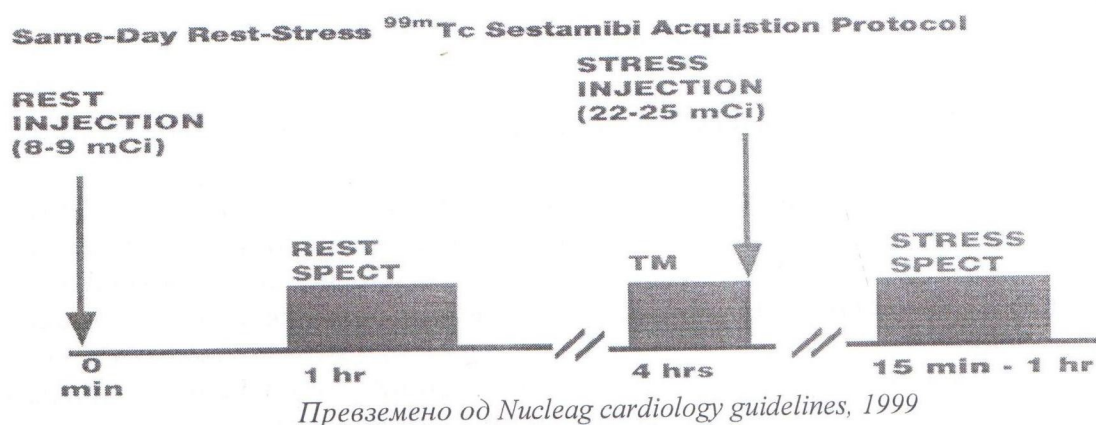
радиофармацевтикот со појава на акумулациски дефект на миокардните скенови.

Во нашата студија  $^{99m}\text{TcMIWI}$  МПС кај сите испитаници, од двете групи беше изведувана според еднодневен рест-стрес протокол со фармаколошко оптоварување со Дипиридамол и апликација на две дози радиофармацевтик  $^{99m}\text{Tc}$  МИБИ – за студија во мирување и во оптоварување. (Слика 4). Претходно, на испитаниците им беше советуван 24-часовен прекин на терапија со бета-блокатор, калциум-блокатор и антихипертензивни, како и апстиненција од храна која содржи кофеин, теофилин и теобромин (најмалку 12 часа) и прекин на исхрана воопшто, минимум 4 часа пред испитувањето.

**Слика 3. Карактеристични МПС наоди: нормален МПС наод и МПС наод при КАБ- стрес-индуцирана исхемија и фиксен дефект**



**Слика 4. Еднодневен протокол за МПС - мирување-Дипирдамол оптоварување**



Студијата започнуваше на Клиниката за кардиологија со и.в. апликација на 8 mCi (300MBq) <sup>99m</sup>TcMIBI, а по 1 час од апликацијата следеше скенирање-аквизиција на миокардните томосцинтиграми во мирување со СПЕКТ техника (Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина). Три-четири часа подоцна, се изведуваше студијата во оптоварување кога, под мониторинг на ЕКГ, крвниот притисок и срцева фреквенца испитаниците беа оптоварени со фармаколошки стресор Дипиридамол во доза 0.56 мг/кг ТМ во тек на 4 минути, следено со апликација на 22 mCi (600MBq) <sup>99m</sup>TcMIBI во 7-ма минута, и и.в. апликација на аминофилин (125 мг, бавна инјекција) како антидот на дипирдамолот, за купирање на нусефектите на стресорот. И повторно, 1 час по оптоварувањето започнуваше скенирање на испитаниците со СПЕКТ/КТ аквизиционен модалитет, следено со реконструкција на мултипли дводимензионални скенови регистрирани при ротација на гама-камерата околу градниот кош на пациентот (GE дводетекторска гама-камера, со регистрација на 64 проекции долж орбитата од 180°, времетраење на секоја проекција од 20 секунди или вкупно траење скенирањето 20 мин/студија).

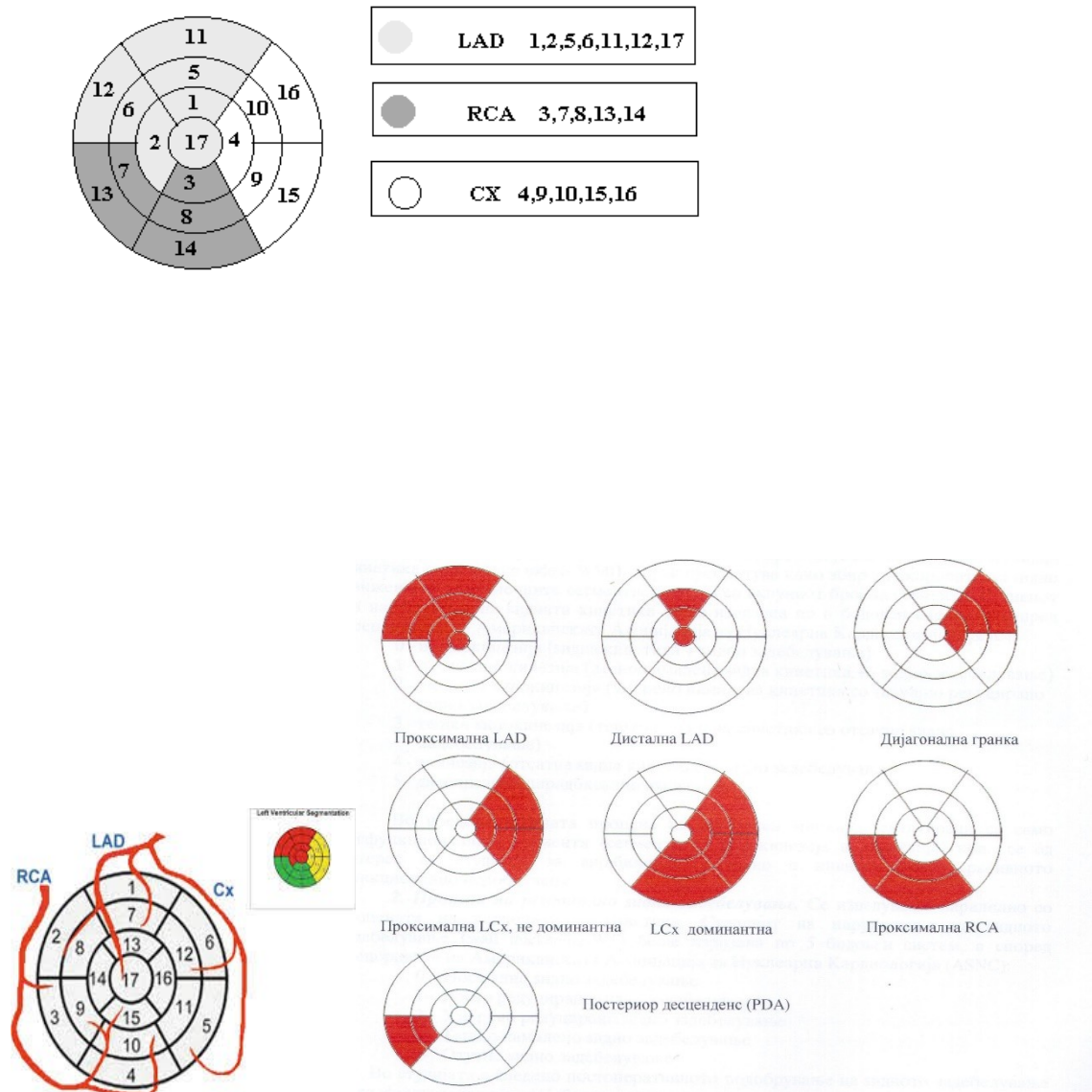
Во тек на аквизиција на перфузионата студија, се регистрираа и податоците неопходни за функционална проценка на ЛК. Двете студии беа аквирани во ЕКГ синхронизиранiot модус (Gated- SPECT, RR 16 слики), За таа цел, пациентите се поврзуваа преку ЕКГ-апаратот со гама-камерата со цел, со ЕКГ-апаратот како на физиолошки синхронизатор да се означува почетокот на секој нов срцев циклус во текот на скенирањето, што овозможува добивање на сцинтиграми сепарирани во дијастола и во систола. Со тоа се постигнува истовремена проценка на перфузијата и на функцијата на миокардот на левата комора, како во поглед на регионалната кинетика на конкретниот миокарден регион, во кој перфузиониот скен детектира исхемија, така и во поглед на глобалната функција. Овој метод со висока точност ја проценува глобалната ежекциона фракција (EF-ejection fraction), крајнодијастолен (EDV-end diastolic volume), крајносистолен (ESV- end systolic volume) и систолен волумен (SV-stroke volume).Истовремено со аквизицијата на перфузионите скенови беше применуван нискодозажен КТ што овозможи корекција на скеновите за атенуација од дијафрагмата и дојката.

### **5.2.3.3. Интерпретација на перфузионата и функционалната студија**

Во интерпретацијата на двете МПС студии учествуваа три доктори специјалисти по кардиологија и нуклеарна медицина. Анализата и интерпертацијата на наодите од микардната перфузиона сцинтиграфија почнуваше со визуелна, квалитативна анализа на томосцинтиграмите со цел- детекција, карактеризација и локализација на акумулациските дефекти - перфузионите испади, во регистрираните студии. За потребите на стандардизација на интерпретацијата на овие наоди го користевме моделот на левиот вентрикул, претставен шематски со 17 сегменти (Сл.5), кој левиот вентрикул го опфаќа во целост, левокоморската мускулна маса ја претставува со 100% вредност, а секој од сегментите - 6% од миокардот на левата комора. Според тоа, беше возможно детектираните исхемични сегменти да ги оквалификуваме според екстензивноста (широчината) на исхемијата- зафатеноста на на пр. 5 сегменти, значеше исхемија на 30% од миокард-ната маса на ЛК.



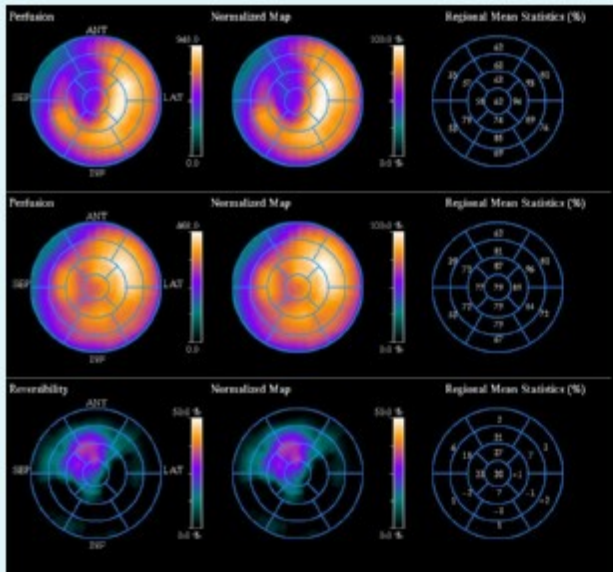
**Сл.5. 17-сегментен модел на миокардот на ЛК, со дистрибуција на сегментите по иригационите подрачја на коронарните садови**



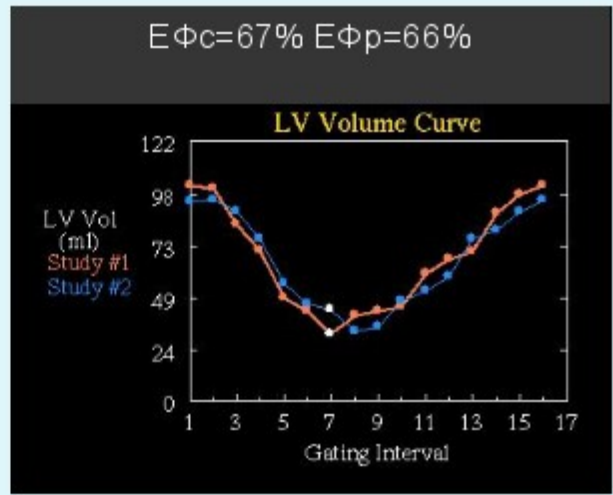
Со **квантитативната анализа** на томосцинтиграмите семиквантитативно ја градуираме тежината на акумулационите дефекти, а оттука и тежината на миокардната исхемија. Оваа анализа базира врз компјутерската квантификација на интензитетот на акумулацијата на  $^{99m}\text{TcMIBI}$  за секој од 17-те сегменти на моделот на ЛВ (за томосцинтиграмите вдолж кратката оска) и дава податок за процентот на акумулираниот радиофармак во секој од 17-те сегменти (присутни

импулси коишто потекнуваат од радиоактивната компонента  $^{99m}\text{Tc}$ , инкорпорирана во радиофармакот), во однос на сегментот со најголема акумулирана радиоактивност (сегмент со максимален број на импулси или 100%-на акумулација на радиофармакот). Процентот на акумулираниот радиофармак е пропорционален на интензитетот на миокардната перфузија во анализираниот сегмент. На експериментални студии е докажан висок степен на корелација меѓу процентот на акумулираниот радиофармак и интензитетот на миокардниот проток на сите нивоа на миокардна перфузија (ниско, нормално и високо ниво). Според тоа, методот за квантификација на перфузијата е семиквантитативен (не мери апсолутен миокарден проток) а миокардната перфузија ја претставува во вид на поларна мапа, во која секој до сегментите се бодира/скорира во зависност од процентот на акумулираната радиоактивност: скор 0 - нормална перфузија со 75-100% акумулиран радиофармак, скор 1 – лесна исхемија со 60-75%, скор 2 – умерена исхемија со 50-60%, скор 3 – тешка исхемија со 30-50% и скор 4 - отсутна перфузија со помалку од 30% акумулирана радиоактивност. Преку овој скор систем практично се обединуваат трите карактеристики на перфузиониот дефект – екстензивност, тежина и реверзибилност. Со сумирање на скоровите од сите 17 сегменти од стрес студијата се добиваше ССС-сумиран стрес скор, од студијата во рест- СРС сумиран рест скор и како нивната разлика- сумиран диференцијален скор, СДС.

#### **Сл. 6. Квантитативна анализа и скор систем за оценка на миокардна перфузија со МПС**



**КВАНТИТАТИВНА АНАЛИЗА И СКОРОВИ**



**4 сегменти со умерена/тешка исхемија или 4x6%=24% од ЛВ  
CCC=12 – среден/голем ризик  
Коронарографија!**

Според дијагностички водичи:  
**SSS < 3                    без ризик**  
**SSS = 4-7                нисок ризик за VN**  
**SSS = 8-12              умерен ризик за VN**  
**SSS > 13                висок ризик за VN**

**Таб.1 Квалификација на МПС наодот и ризик-стратификација според CCC:**

CCC (сумиран стрес скор)	МПС скенот- нормален/абнормален
0-3	нормален
4-7	Лесно патолошки со низок ризик за васкуларен настан
8-12	Умерено патолошки, со умерен ризик за васкуларен настан
>13	Тешко патолошки, со висок ризик за васкуларен настан

#### 5.2.4. Визуелна анализа на перфузионо-функционална студија - (“Gated” студија)

Симултаноста на перфузионо-функционалната проценка на еден ист сегмент на миокардот е ексклузивитет на овој метод и ја потенцира физиолошката и патофизиолошката поврзаност на овие две варијабли (перфузија и функција). Регионалната кинетика визуелно ја оценуваваме според степенот на сидното движење (екскурзија на сидовите на левата комора кон и спротивно од центарот на вентрикулот) и сидното здебелување во систолата (визуелно го следевме според интензитетот на згуснување на импулсите). Тие се основни детерминанти на очуваната контрактилна функција на миокардот. При проценка на кинетиката се преферира анализа во cine-модот (“жива слика”), иако реален приказ се добива и со статичките томосцинтиграми во крајната дијастола и крајната систола. Степенот на сидното движење и сидното систолно здебелување визуелно (квалитативно) го градуираме на начинот претставен на таб.2:

**Табела 2. Визуелна проценка на регионалната миокардна кинетичност**

<b>Кинетика</b>	<b>Сидно движење</b>	<b>Сидно здебелување</b>
Нормална	Нормално	Нормално
Умерено редуцирана	Нормално	Редуцирано
Изразито редуцирана	Присутно	Отсуствува
Акинезија	Отсуствува	Отсуствува
Дискинезија	Парадоксално	Отсуствува

#### 5.2.5. Квантификација на глобалната левовентрикуларна функција

“Гатед” техниката на аквизиција на податоците, претставува основа за дефинирање на границата на ендокардната површина, а со тоа и на левокоморниот кавитет. Од реконструираната ендокардна површина (левовентрикуларниот кавум) во крајната дијастола и крајната систола се генерира волуменска крива од која се отчитуваат: крајнодијастолен, крајносистолен и систолен волумен (ЕДВ,ЕСВ,СВ) и вредноста на глобалната ежекциона фракција (ЕФ).

Покрај директните параметри на лево-вентрикуларната функција (ЕДВ,ЕСВ,СВ,ЕФ), голем интерес постои и за одредување на индиректните показатели на лево-коморската дисфункција - тоа е индексот на транзиторната исхемична дилатација (ТИД) и односот бел дроб/срце (БД/С). Патолошките вредности на овие параметри се индикатори на повеќесадовна афектираност на коронарното стебло и како такви се силен прогностички фактор за исходот на КАБ.

#### **5.2.6. Индекс на транзиторна исхемична дилатација (ТИД)**

Во физиолошки услови, срцето што е изложено на физичкиот напор, ја зголемува ЕФ над базалните вредности (вредности во мирување) меѓу другото и поради зголемениот “preload”- преоптоварување. Зголемениот венски прилив кон срцето причинува пораст на ЕДВ што резултира со мала и незначајна левовентрикуларна дилатација во стрес и со пораст на ударниот волумен, а со тоа и на ЕФ – на тој начин здравото срце користејќи го Старлинг-овиот закон остварува подобра контрактилна моќ во оптоварување или ја користи срцевата резерва). Во мирување, ежекционата фракција и димензиите на левата комора се враќаат кон базалните вредности.

Транзиторната исхемична дилатација на левиот вентрикул е патолошки наод и се јавува во услови на напредната миокардна исхемија. Исхемичниот миокард манифестира неадекватен одговор на напор со намалување на глобалната ЕФ и поради тоа помаркантен пораст на ЕДВ, или- развива т.н. “постоптоварувачко зашеметување”. Признаци на ова транзиторно нарушување се: сигнификантно зголемување на крајнодијастолниот волумен и вентрикуларниот кавитет (дилатација) во напор, со нивно потполно или делумно нормализираање во мирување.

Овие промени се забележливи веќе на томосцинтиграмите- ЛК во напор е со понагласени контури отколку во мирување. Но, одредувањето на ТИД- параметрот со овој метод може прецизно и да се квантитира. Во математичка смисла, ТИД значи сооднос на КДВ во напор кон КДВ во мирување и овој сооднос во здраво срце има вредност помалку од 1.2. ( $ТИД = \frac{КДВ \text{ напор}}{КДВ \text{ мир}}$ ,  $ТИД < 1.2$ ). Но, при напредната КАБ, овој параметар расте над 1.2 за сметка на порастот на КДВ во напор! (поради намалување на ЕФ во стрес). ТИД според тоа

претставува многу силен прогностички фактор за екстензивноста и интензивноста на КАБ.

### 5.2.7. Однос Бел дроб/Срце

При иследување на болните со коронарна болест од значење е да се процени и екстракардијалната-белодробната дистрибуција на  $^{99m}\text{TcMIBI}$ .

При зачувана лево-вентрикуларна функција и навремен транзит на радиофармакот низ пулмоналната циркулација (по и.в. апликација, а пред пристигнување до коронарната циркулација), екстракционата рата на  $^{99m}\text{TcMIBI}$  од страна на белите дробови изнесува 5-15% од инјектираната доза. Во такви услови, откако ќе заврши процесот на акумулирање на радиофармакот во миокардот, од интерес е да се одреди соодносот на  $^{99m}\text{TcMIBI}$  што е присутен во белодробното и  $^{99m}\text{TcMIBI}$ , акумулиран во миокардот. Тој однос за  $^{99m}\text{TcMIBI}$  нормално изнесува 0.45 ( $^{99m}\text{TcMIBI}$  бел дроб/ $^{99m}\text{TcMIBI}$  срце).

При напредната КАБ, поради редуцирана ЛК функција и дилатација на левиот вентрикул со ретрограден застој на крвта во малата циркулација, транзитот на радиотрасерот низ белите дробови е крајно забавен. Постои протрахиран контакт на белодробната капиларна мембрана со  $^{99m}\text{TcMIBI}$ . Истовремен пораст на белодробниот капиларен притисок ја потенцира ексудацијата на течноста (со тоа и екстракцијата на радиотрасерот) во екстрацелуларен и алвеоларен простор. Тогаш, споменатиот однос - бел дроб/срце расте над 0.45-0.55...0.65. Транзиторен пораст на белодробната задршка на перфузионите радиофармацевтици само во напор, со нормализирање на индексот во мирување, укажува на тежок степен на стрес-индуцибилна исхемија при повеќесадовна КАБ, со значителна загрозеност на миокардот и лоша прогноза на болеста. Се определува едноставно: со компјутерска програма, преку позиционирање на регии од интерес над десното белодробно крило и миокардот на левиот вентрикул, по што во сооднос се доведуваат измерените присутни импулси (по потекло од радиофармакот) над двете регии.

Во заклучокот, МПС претставува дијагностички метод којшто дава комплексна информација за перфузионо-функционалниот статус на миокардот при КАБ и како таков е неодминлив метод, корисен за секој дијагностички сегмент од интерес за ова заболување:

## 1. Дијагностика на КАБ

- Детекција и карактеризација на миокардната исхемија: локализација одн, васкуларна територија на која припаѓа, интензитетот, екстензивност, реверзибилност на исхемијата - притоа, МПС се применува како како составен дел од инвестирачката стратегија кај пациенти со пониска пре-тест веројатност за постоење на КАБ (оптимално кај пре-тест веројатност приближно 50%); како почетна дијагностична процедура кај пациенти со било каков вид потешкотии, појавени при КСТ (ниско ниво на постигнато оптоварување, кондукциони нарушувања, специфични категории на лица кај кои се очекува ниска сензитивност на КСТ- жени, дијабетичари и др.). Согласно на прифатените критериуми, поширеноста (екстензивноста) на исхемијата во 20% од мускулната маса на ЛК, вклучително со потежок интензитет на исхемија, повечесадовна афекција на коронарните садови, претставуваат индикација за коронарографија и по потреба, интервентна процедура. Застапеноста пак на хибернираниот миокард од повеќе од 20% од мускулната маса на ЛК го пренасочува пациентот од конзервативен кон хируршки третман. И нормалниот миокарден перфузионен скен има дијагностичко-прогностичка вредност. Нормален скенски наод е предиктор на безбеден двегодишниот период по направената МПС - согласно на бројните проспективни студии, во тој период не се очекува развој на тешките срцеви настани кај пациентот (миокарден инфаркт, смрт).
- Следење на пациенти со докажана КАБ, кои по миокардниот инфаркт или реперфузионата интервенција сеуште се симптоматски.
- Ризик стратификација на болните со КАБ- показателите добиени со МПС се јавуваат и како силни предиктори на долгорочниот исход на болеста и честотата на јавување на срцевите збиднувања („тврди и меки“) кај болните со КАБ што ги определува насоките на водењето и третманот на високоризичните групи.
- Процена на ефектот на интервентните процедури, вклучително и процена на масата на миокардот во ток на акутниот инфаркт, спасен со реваскуларизација и др.

## 6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на собраните поатоци е изработена во статистички програми: STATISTICA 10; SPSS. За обработка на базите на податоците користени се стандардни дескриптивни и аналитички биваријантни и мултиваријантни методи. Атрибутивните статистички серии се анализирани со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики- за статистичка сигнификантност на разликите меѓу атрибутивните серии користен е Хи-квадрат тест ( Pearson Chi- square). Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците. Кај нумеричките серии кај кои не постоеше отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата беше тестирана со Student ов t – тест. Кај оние кај кои постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата меѓу две нумерички варијабли беше тестирана со Mann- Whitney Uтест. Статистичката сигнификантност на разликите меѓу повеќе од три нумерички варијабли беше анализира со ANOVA тест. Поедини статистички тестови за кои се појави потреба во текот на работата, а со единствен мотив остварување на целите на тезата беа вклучени : Spearman- овиот коефициент, Kruskal- Wallisov, мултиплата регресиона анализа со која се утврдуваже поврзаноста помеѓу вредностите на чувството на кохеретност и системот на предикторски варијабли од интерес. За CI (confidence интервал  $\pm 95\%$  CI) беше дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p). Сите дефинирани варијабли од статистичките серии во истражувањето се прикажани табеларно и графички. Резултатите ќе се прикажат табеларно и графички.



## 7. РЕЗУЛТАТИ

### 7.1. Значење на проблемот на атерогенеза при СЛЕ – епидемиолошки факти

Системски лупус еритематосус е хронична, автоимуна, орган-неспецифична инфламаторна болест, со значајна преваленца на јавување во светските рамки, од 28.3 до 149,5 случаи на 100.000 население, пришто особено засегната категорија се жени во млада, репродуктивна возраст (трета/четврта деценија) и пременопаузна возраст (176). Системскиот карактер на болеста значи афекција, со директно или индиректно оштетувачко дејство на речиси сите ткива и органи. Денес, со примена на нови анти-СЛЕ терапевтски модалитети се постигнува добра контрола на активноста на болеста, што поволно влијае и ја намалува смртноста/ратата на морталитет и значајно ја зголемува ратата на преживување/преживувањето на овие болни/животниот век. Во Европа, петгодишното преживување од 50% во педесетите години од минатиот век, до денес порасна до 95%, а 10-годишното преживување се одржува на високи 90% (34).

Меѓу најчесто атакувани системи при СЛЕ е кардиоваскуларниот систем, пришто сите кардиоваскуларни структури се во ризик од оштетување. Но, според зачестеноста на јавување и високиот ризик за смртност, како најактуелен проблем се наметнуваат васкуларните болести (КАБ, ЦВБ и ПВБ) со кардиоваскуларните настани (МИ, градна болка, инсулт, нагла срцева смрт), во основа на кои високозначајно партиципираат СЛЕ-егзажерираната атеросклероза со нагласена прокоагулантна тенденција присутна при СЛЕ. СЛЕ е еден од најсилните познати ризик-фактори за атеросклероза, која се одликува со особено неповолни белези-ран почеток, брза и прогресивна еволуција, афекција дури и на млади жени, асимптоматски или со атипична за КАБ симптоматологија. Таквата супклиничка форма на атеросклероза ја одложува нејзината рана дијагностика, соодветен третман и водење на СЛЕ-пациент со миокардни перфузиони нарушувања како и превенцијата на васкуларните настани.

Општо, фреквенцата на КАБ кај пациенти со СЛЕ достигнува и до 12% (59) или инциденцата на КАБ е 7-пати повисока (58) кај пациентите со СЛЕ, отколку кај здрави контролни испитаници, спарувани со СЛЕ пациентите според полот, возраста и расата. Преваленцата на симптоматските болни со СЛЕ и атеросклероза,

во повеќе големи проспективни студии на СЛЕ-кохорти е повисока споредено со не-СЛЕ парови- варира од 6.6% (59), 8.3% (177) и 10.9% (113), Преваленцата на супклиничката атеросклероза е дури и повисока, во рангот од 10-40% (57, 132) со медијана на возраста на првиот коронарен настан (миокарден инфаркт, градна болка, ненадејна срт) од 48-51 година и тоа по само 7-10 години траење на СЛЕ. Ратата на доцна смртност (по 10-годишно траење на болеста) е сеуште висока и го намалува средното време на преживување на 20 години по почетокот на болеста (СЛЕ) (179, 178), а причината на сеуште високата доцна смртност воглавно се атеросклерозата и срцевите настани кои претставуваат трета водечка причина за смрт, или 30% од смртни случаи причинети од СЛЕ.(178). Ратата на акутен миокарден инфаркт како примарна причина за смрт кај СЛЕ во различни студии се искачува до 36% од пациентите со СЛЕ или 5 пати е повисока отколку во општата популаија (180, 59). Ризикот од срцеви настани кај пациенти со СЛЕ е 2,7 пати повисок отколку тој во општата популација или – средната возраст на млади жени со историја за миокарден инфаркт е 49 години, споредено со 65-74 годишни индивидуи, компарабилни по возраст и ризик- факторите (34). Ризикот од миокарден инфаркт е 5-50 пати повисок кај млади жени на возраст од 35-44 години (181, 59, 112). Две третини од првите срцеви настани при СЛЕ се случуваат до 55 година возраст на СЛЕ-пациентките (59, 137, 58, 34). Агресивниот карактер на прематурната атеросклероза кај СЛЕ се согледува и од фактот што исходот на коронарните интервенции кај пациентите со СЛЕ е помалку успешен отколку кај не-СЛЕ индивидуи, со почесто јавување на нов миокарден инфаркт и потреба од нова, повторна ПЦИ или КАБГ интервенција (182).

### **7.1.1. Познатото и непознатото во патофизиологијата на атерогенеза при СЛЕ**

Патофизиолошки механизми вклучени во специфичната атерогенеза при СЛЕ се уште се предмет на научна дебата и повеќе ризик-фактори партиципираат во атеросклеротична васкулопатија при оваа болест. Традиционалните ризик-фактори за атеросклероза (пушење, хипертензија, дислипидемија, гојност, дијабет, физичка некативност) имат значајна, но не и ексклузивна улога. Поверојатно, тие оперираат заедно со СЛЕ-специфичните фактори - долгото времетраење на болеста, високата активност или слаба контрола на активноста на СЛЕ, слаба имуносупресија, амбивалентен ефект на применетата терапија- протективен при агресивна,

полимодалитетна терапија или проатероген, при субдозирани моно-терапија изолирано со кортикостероидите или со другите анти-СЛЕ медикаменти. И двете групи на фактори соработуваат преку комплексна патогенеза, со учество на имунолошки посредувана системска васкуларна инфламација и ендотелна дисфункција на малите коронарни артерии и микроциркулацијата, како и прокоагулантна тенденција здружено со антифосфолипидниот синдром (183). Ишемија причинета од васкулитот е почеста кај млади луѓе со активна болест и пократко времетраење на СЛЕ, додека ишемија настаната поради опструктивна артериска болест почесто ги засега постарите СЛЕ-пациенти, со подолга историја на болеста и високи кумулативни дози на кортикостероиди.

Сета сложеност на патогенезата на атеросклероза при СЛЕ се согледува од бројните базични, експериментални и клинички студии и нивни резултати објавени во последната деценија, при што, не е постигнат консензус за единствен оперативен модел со сите механизми и учесници во нејзината патогенеза. Експерименталните студии постулираат поврзаност/синергизам на гените промотри на аутоимуност, со тие на васкуларната инфламација, атерогенезата и формирањето на атероматозните плаки (123). Базичните науки соопштуваат за низа потенцијални фактори и механизми одговорни за атероматозно оштетување кај СЛЕ, на сите етапи од атерогенезата- во иницијалната фаза се претпоставува присуството на директно ендотелно оштетување од автоантителата и депонираните имунокомплекси (70), додека во најраната фаза на моноцитната адхезија, хемотаксата и трансмиграцијата како и тромбоцитната активација, засилувачки дејствуваат зголемените нивоа на хомоцистеин, OxLDL, TNF-алфа, ИФН-гама (90), ИЛ-1, антифосфолипидните антитела. Висока активност на OxLDL, високиот титар на ИгГ антитела против OxLDL и нивно депонирање во субендотелните макрофаги, како и ниската активност на transforming growth factor (ТГФ-бета), понатаму го потенцираат создавањето на пенестите клетки и пролиферативните процеси во мазната мускулатура и ендотелот, како патоанатомски субстрат на атероматозна плака (78). Во пократко време се фаворизира улогата на НЕТозата- клеточната смрт проследена со ослободување на неутрофилни екстрацелуларни трапс со проинфламаторно дејство и присуството на гранулоцити со ниска густина (99) со оштетувачко ендотелно дејство и иницирање на васкуларна дисфункција. Кумулираните

сознанија трагаат и по дефинирањето на биомаркерите-сурогати за дијагностика на атеросклероза при СЛЕ (100).

### **7.1.2. Скрининг на СЛЕ-пациентите на КАБ во секојдневната ревматолошка пракса**

Од друга страна, широкиот спектар на атеросклеротични васкуларни заболувања кои секојдневно се среќаваат кај овие болни (атерогенеза, инфламација со васкулит, ендотелна дисфункција и прокоагулантна тенденција) и високата фреквенца на јавување на срцеви настани кои остануваат непрепознаени, ги фокусираат ревматолозите и кардиолозите кон скринингот за преклиничка/супклиничка васкуларна болест при СЛЕ. Во дневната/рутинската пракса на ревматолозите постои потреба од процена на ризик од атерогенеза и скрининг на атеросклероза кај болни со СЛЕ, преку дефинирање на потенцијални ризик-фактори и биомаркери - сурогати на атеросклероза, достапни од клиничкиот преглед и лабораториски тестови при регуларни контролни прегледи.

### **7.1.3 Како до дијагностичко-тријажен алгоритам- наша студија?**

Оваа студија тежнее да се приклучи кон опусот слични трудови кои ја обработуваат ова проблематика, да даде одговори на реално поставените цели и подготви критериуми за засилен кардиолошки надзор над пациентите со СЛЕ, во ризик од атеросклероза, КВБ и срцеви настани. Следејќи ги дијагностичките патеки за КАБ, кај испитаници како скрининг-метода за миокардните перфузиони нарушувања беше применета методата на миокардната перфузиона сцинтиграфија (СПЕКТ-МПС) со 99mTc МИБИ. Низ повеќедецениска примена, овој метод се докажал како дијагностички високосензитивен и специфичен метод, во детекција на КАБ, кој овозможува комплексна проценка на перфузионо-функционален статус на миокардот на ЛК, поради што претставува водечка метода за ова индикационо подрачје. Показателите добиени со МПС овозможувајќи потоа реализација на проценка на низа корелации на патолошкиот миокарден перфузионоен наод со различни фактори од ризичниот профил за атерогенеза на испитуваните пациенти.

Резултатите од студијата ги конципиравме како:

Дел 1. Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со контролните испитаници.

Дел 2. Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со нормален МПС со СЛЕ-испитаниците со патолошки МПС наод

Дел 3. Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците и контролните испитаници со патолошки МПС наод.

Дел 4. Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците и контролните испитаници со нормален МПС наод.

Дел 5. Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците, постари и помлади од 45 години.

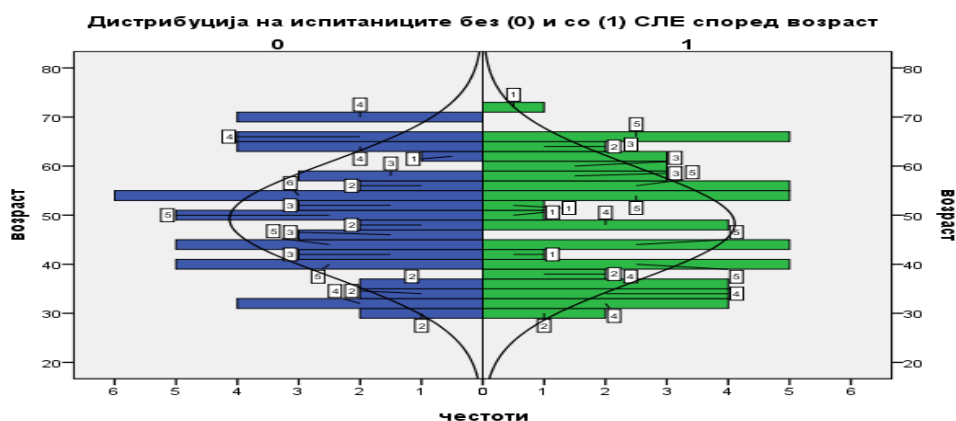
Дел 6. Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со контролните испитаници, постари од 45 години.

Дел 7. Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со контролните испитаници, помлади од 45 години.

## **7.2. Резултати - Дел 1: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со контролните испитаници**

Испитуваната популација ја сочинуваа 120 испитаници, рамномерно распределени во две групи: група испитаници со СЛЕ (СЛЕ) во која беа вклучени

60 пациенти, и група со 60 контролни испитаници (К), со кардиоваскуларен ризичен профил, но без СЛЕ. Испитаниците од двете групи беа од женски пол. Во однос на возраста, забележлива беше мултимодална дистрибуција на испитаниците, како меѓу пациентите со СЛЕ, така и во контролната група. Средната возраст на целата група од 120 испитаници беше  $48,72 \pm 11,59$ , со распон од 42 години (30 до 72 години), со медиана 49 години, најниска модална вредност 39 години (Графикон 1). Одделно, средната возраст на контролната група беше  $49,22 \pm 11,59$  години (од 30-72 години) и на испитаници со СЛЕ  $48,22 \pm 11,59$  (од 30-70 години) (Табела 1).



**Графикон 1. Дистрибуција на испитаниците од контролната (К) и испитуваната група (СЛЕ) според возраста - групата без СЛЕ (0) и со СЛЕ (1)**

Со цел проценка на независното влијание на /СЛЕ како фактор на атерогенеза / изолираното значење на СЛЕ како ризик фактор за атерогенеза/ оптовареноста на пациентите со СЛЕ како специфичен ризик фактор за атерогенеза/, контролната група ја сочинуваа пациентите „match-увани“ или спарувани со пациентите со СЛЕ по обележјата или ризик факторите за КАБ /според ризичниот профил за КВБ/, но без присуство на СЛЕ. Анализата на ризичниот профил за КВБ на испитаниците општо и во двете групи во нашата студија е претставена на Табела 1. Споредбените резултати меѓу групите покажуваат дека контролната група и групата со СЛЕ-испитаници, статистички не се разликуваа сигнификантно ниту според полот и возраста, ниту според ризичниот профил за КАБ, согласно присуството на традиционалните ризик фактори за коронарна болест.

**Табела 1. Збирни и споредбени карактеристики на испитуваната популација**

**според ризичниот профил за КАБ**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО БР (%)	КОНТРОЛА	СЛЕ	sig**
<b>Возраст</b>	48,72±11,59	49,22±11,59	48,22±11,59	ns**
<45	50 (41,7%)	23 (38%)	27 (45%)	ns**
≥45	70 (58,3%)	37 (62%)	33 (55%)	
<b>ИТМ</b>	26,48±4,79	26,52±3,46	26,43±5,86	ns**
<b>Гојни (ИТМ ≥30)</b>	32 (26,7%)	17 (28,3%)	15 (25%)	ns**
<b>ХТА</b>	63 (52,5)	33 (55%)	30 (50%)	ns**
<b>ПВБ</b>	18 (15%)	9 (15%)	9 (15%)	ns**
<b>ДМ</b>	23 (19,2%)	12 (20%)	11 (18,3%)	ns**
<b>ХЛП</b>	48 (40%)	25 (41,7%)	23 (38,3%)	ns**
<b>Пушење</b>	18 (15%)	8 (12,3%)	10 (16,7%)	ns**
<b>Фамилна оптовареност</b>	28 (23,3%)	15 (25%)	13 (22%)	ns**
<b>Менопауза</b>	48 (40%)	23 (38%)	25 (42%)	ns**
<b>Број на РФ</b>	2,35±1,58	2,42±1,49	2,28±1,67	ns**

Во однос на клиничката презентација на болестите од интерес за студијата (СЛЕ и КАБ), пред се анализирани се клиничко- лабораториски и терапевтски обележја на СЛЕ кај испитаниците со ова заболување, со цел да се согледаат оние белези кои може да имаат влијание врз атерогенезата, миокардниот перфузионен статус и оттаму МПС наодот. Тие ги претставуваат СЛЕ-специфичните ризик фактори за атерогенеза (Табела 2).

**Табела 2. Карактеристики на болеста кај пациентите со СЛЕ (вкупно 60)**

<b>Обележје</b>	<b>Вредност</b>
<b>Траење на СЛЕ (години)</b>	16,5±8,3 (5-33)
<b>SLEDAI индекс (активност над 6)</b>	15,9±4,7
<b>CRP (референтна вредност &lt;0.3)</b>	45,5±27,3
<b>ANA/aDNA позитивни</b>	49 (81,7%)
<b>АНТИФОСФОЛИПИДНИ А/Т +</b>	33 (55%)
<b>LUPUS anticoagulasa +</b>	31 (51,6%)
<b><u>СЛЕ ТЕРАПИЈА</u></b>	
<b>КОРТИКО + 1</b>	<b>41 (68%)</b>
кортико+имуносупресив	12 (29%)
кортико+антималарик	29 (71%)
<b>КОРТИКО +2/+3</b>	<b>19(32%)</b>
+кортико+антималарик+имуносупресив	

*Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; CRP-Ц реактивен протеин; SLEDAI-индекс на активноста на болеста; Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти.*

Во однос на клиничката презентација за можната КАБ кај испитаниците од двете групи (Табела 3) доминираше атипичната градна болка (дискомфорт во срцевата регија) ( $p=0,024$ ,  $p=0,031$  со Kruskal-Wallis не-параметарски тест), но со подеднаква честота и кај пациентите со СЛЕ и кај испитаниците без СЛЕ. Заморот како симптом, почесто беше присутен кај испитаниците со СЛЕ (18,3% вс.3,3% кај контролните испитаници).



**Табела 3. Збирни и споредбени карактеристики на испитуваната популација според клиничката презентација на можната КАБ**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО, (%)	КОНТРОЛА	СЛЕ	sig*
СИМПТОМИ				
• асимптоматски	7 (5,8%)	5 (8,3%)	2 (3,3%)	0,024** 0,031
• ангинозна болка	6 (5,0%)	4 (6,66%)	2 (3,3%)	
• атипична градна болка	91 (75,8%)	46 (76,6%)	45 (75%)	
• диспнеја	3 (2,5%)	3 (5%)	0	
• замор	13 (10,8%)	2 (3,3%)	11 (18,3%)	

*Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти*

*\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број*

*\*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана*

Присуството на патолошкиот МПС наод процентуално беше позастапено кај пациенти со СЛЕ - 45% вс 31.7% кај контролни испитаници. Иако, оваа разлика статистички не беше сигнификантна, сепак, пациентите со СЛЕ имаа 1,8 пати поголема веројатност за патолошки МПС наод (Табела 4 и Графикон 2).

Споредбата на локализацијата, опсежноста и тежината на миокардните перфузиони абнормалности во двете групи покажа слични карактеристики, според кои групите не се разликуваа сигнификантно. Во двете групи доминанто стануваше збор за едносадовна афекција и тоа на ЛАД-васкуларната територија, со преовладување на стрес-индуцирана исхемија како тип на перфузионо нарушување, со опсежноста на перфузионите дефекти од 6-24% од миокардот на ЛК (средно  $9.8 \pm 5.6\%$  за СЛЕ вс  $9,5 \pm 7\%$ , за контролна група, ns), со преовладување на лесни и реверзibilни стрес-индуцирани перфузиони дефекти. Во групата испитаници со СЛЕ, повторно несигнификантно, но сепак почесто се среќаваа фиксни и комбинирани дефекти (кај 19% СЛЕ испитаници, наспроти 5% од контролните пациенти), што упатуваше на постоење на потешки форми на миокардни перфузиони нарушувања. Во прилог на тоа беа и вредностите на сумирани скорови – иако вредностите на ССС сигнификантно не се разликуваа (1-10 во СЛЕ групата, средно  $3,1 \pm 2,2$  вс 1-11 во контролната група, средно  $3,4 \pm 3,3$  ns), СДС како показател на реверзibilност кај СЛЕ испитаници беше понизок  $2,6 \pm 2,1$  вс  $3,1 \pm 3,3$  во контролна група што значи помал степен на реверзibilност (со непараметарски тест оваа разлика беше блиску до сигнификантна (ns/0,087\*\*)). Инаку согласно споменатите вредности на ССС, како комбиниран квантитативен показател на опсежноста и тежината на исхемијата, тој во двете групи се движеше од 1-10/1-11,

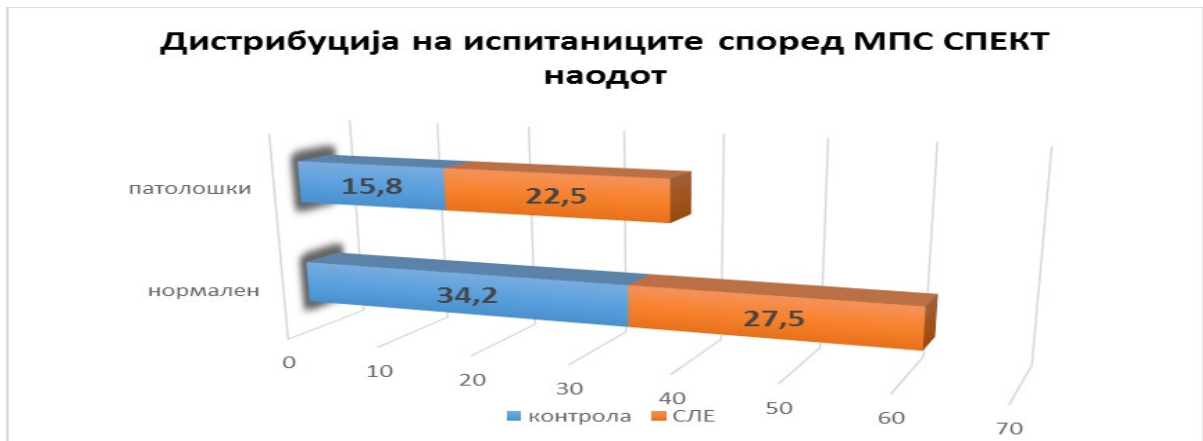
што за одреден број на пациенти значеше постоење и на низок, но кај некои испитаници дури и умерен ризик за васкуларни настани.

**Табела 4. Збирни и споредбени карактеристики на наодот од МПС во испитуваната популација вкупно, во контролната група и групата СЛЕ-испитаници**

ВАРИЈАБЛА	ВКУПНО	КОНТРОЛА	СЛЕ	sig*/**	OR (95%CI)
<b>БРОЈ НА ИСПИТАНИЦИ</b>	<b>120 (100%)</b>	<b>60 (50%)</b>	<b>60 (50%)</b>	<b>ns**</b>	
<b>ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА МПС НАОДИ ВО ДВЕТЕ ГРУПИ</b>					
МПС наод (бр.пац)					
• нормален	74 (61,7%)	41 (68,3%)	33 (55%)	ns**	1,766 (,38-3,718)
• патолошки	46 (38,3%)	19 (31,7%)	27 (45%)		
Број на засегнати васкуларни територии	46	19	27	ns**	
• една територија	37 (80%)	15 (79,5%)	22 (81%)		
• LAD	30 (65%)	12 (63%)	18 (66%)		
• RCA	7 (15%)	3 (16%)	4 (15%)		
• Сх	0	0	0		
• две територии	9 (20%)	4 (21%)	5 (19%)		
Вид на патолошки наод (46 пациенти)	46	19	27	ns**	
• исхемија	40 (87%)	18 (95%)	22 (81%)		
• фиксен дефект	4 (8,7%)	1 (5%)	3 (11%)		
• комбиниран дефект	2 (4,3%)	0	2 (8%)		
<b>КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПЕРФУЗИОНИ АБНОРМАЛНОСТИ ПО ВАСКУЛАРНИ ТЕРИТОРИИ</b>					
LAD ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	9,6±6%	9,5±7%	9,8±5,6% (6-24%)	ns**	
LAD -ТЕЖИНА НА ДЕФЕКТИ (ВКУПНО 39)	39	16	23	ns**	
• лесна	25 (64%)	9 (56%)	16 (70%)		
• умерена	12 (31%)	6 (38%)	6 (26%)		
• тешка	2 (5%)	1 (6%)	1 (4%)		
LAD РЕВЕРЗИБИЛНОСТ	39	16	23	ns**	
• реверзибилен	33 (85%)	15 (94%)	18 (78%)		
• фиксен	6 (15%)	1 (6%)	5 (22%)		
RCA ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	2,9±4	2,8±4,2	3,1±3,8	ns**	1,9
RCA ТЕЖИНА НА ДЕФЕКТ (ВКУПНО 15 ДЕФЕКТИ)	15	7	8	ns**	
• лесна	11 (73%)	5 (71%)	6 (75%)		
• умерена	4 (27%)	2 (29%)	2 (25%)		

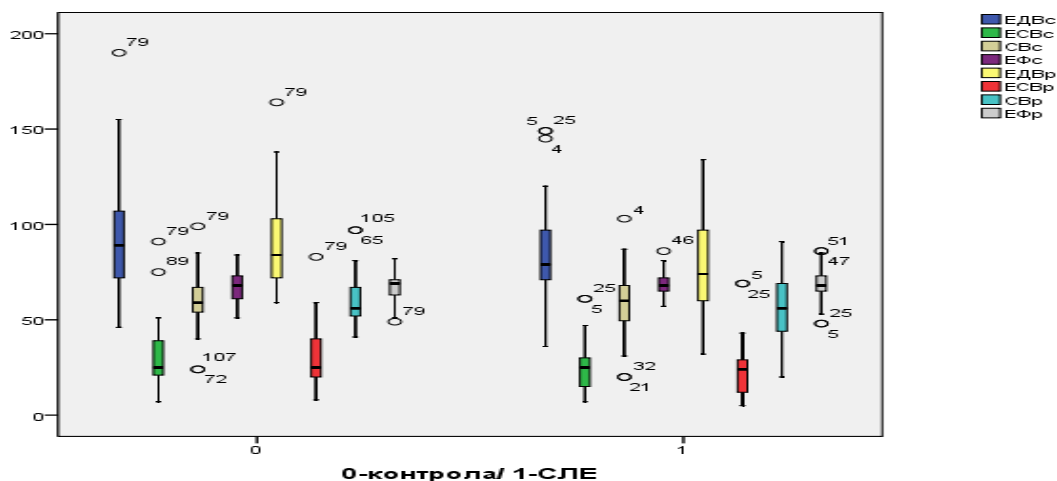
<b>РСА РЕВЕРЗИБИЛНОСТ</b>	15	7	8		
• реверзибилен	12 (80%)	6 (86%)	6 (75%)	ns**	
• дифузна нехомогеност	3 (20%)	1 (14%)	2 (25%)		
<b>ЛСХ ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)</b>	0,5±1,5	0,1±0,9	0,7±1,9	ns**?	
<b>ЛСХ ТЕЖИНА (ВКУПНО 3 ДЕФЕКТИ)</b>	3		3		
• лесна	2 (66%)	0	2 (66%)	ns**?	
• умерена	1 (33%)	0	1 (33%)		
<b>ЛСХ РЕВЕРЗИБИЛНОСТ</b>	3		3		
• реверзибилен	3 (100%)	0	3 (100%)	ns**	
• дифузна нехомогеност	1*	1*	0		
<b>КВАНТИТАТИВНА АНАЛИЗА- СУМИРАНИ СКОРОВИ / ВИДЛИВОСТ НА ДЕСНА КОМОРА</b>					
ССС (сумиран стрес скор)	3,2±2,6	1-11 3,4±3,3	1-10 3,1±2,2	ns**	
СРС (сумиран рест скор)	0,4±1,45	0,3±1,4	0,6±1,5	ns**	
СДС(сумиран скор на разлика)	2,8±2,8	3,1±3,3	2,6±2,1	ns/0,087**	
ДК	32 (26,9%)	6 (10%)	26 (43%)	0,000/ 0,000**	OR 6,755 (2,518-18,118)
<b>ФУНКЦИОНАЛНИ ЛК-ПАРАМЕТРИ ВО НАПОР (с) И МИРУВАЊЕ (р)</b>					
ТИД	1,05±0,17	1,03±0,17	1,06±0,17	ns**	
КСВс (ml)	27,0±13,9	29,7±15,1	24,6±12,2	0,046/ 0,070**	
КДВс (ml)	86,4±26,1	89,4±25,9	83,6±26,2	ns**	
СВс(ml)	59,2±14,9	59,4±13,7	59,1±16,1	ns**	
ЕФс (%)	67,9±7	67,1±8,1	68,8±5,8	ns**	
КСВр (ml)	26,1±13,8	29,4±13,6	23,1±13,3	0,015/ 0,011**	
КДВр (ml)	83,7±25,8	88,8±21,8	79,1±28,5	0,044/ 0,074**	
СВр(ml)	57,5±16,5	59,2±12,7	56,1±19,3	ns**	
ЕФр (%)	68,1±8,0	66,7±7,6	69,4±8,3	ns**	

Легенда: \*екстензивност на перфузиониот дефект изразен во % од вкупната левокоморна мускулна маса; ДК-десна комора назначеност; КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција; \*значајност поголема од 0,05 е изразена со број; \*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана



**Графикон 2. Дистрибуција на испитаниците од контролната (К) и испитуваната група (СЛЕ) според МПС наодот**

Анализа на лево-коморските функционални параметри не укажа на значајна разлика во систолната функција во двете групи, следено преку истисната фракција. Значајни разлики меѓи испитуваните групи (СЛЕ и К) беа забележани единствено по однос на крајно-дијастолните и крајно-систолните волумени -кај испитаници со СЛЕ тие беа со помали вредности (најчесто статистички значајни) и заедно со почесто регистрирана зголемена десна комора кај испитаниците со СЛЕ (OR 6,755; CI 2,518-18,118;p<0,000) укажуваа на можни нарушувања во preload-от, редуцираната левокоморска комплијанса (лево-коморска крутост) и дијастолната функција на ЛК кај пациенти со СЛЕ (Табела 4 и Графикон 3).

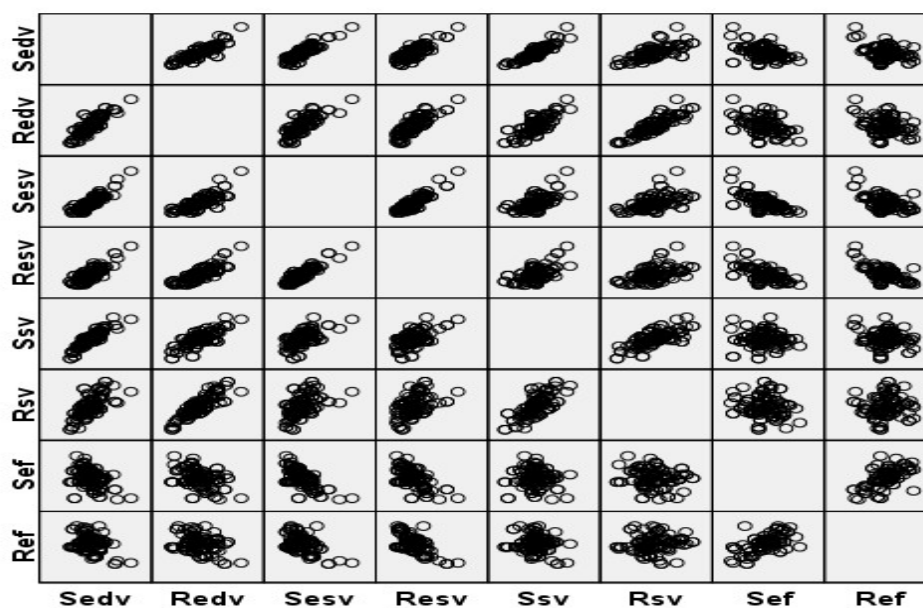


**Графикон 3. Дистрибуција на испитаниците од контролната и испитуваната група (СЛЕ) според лево коморните функционални параметри во мир и по оптоварување**

**Табела 5. Корелационен матрикс на ЛК функционални параметри како функција од присуството на СЛЕ**

Control Variable SLE (1)	КДВс	КДВр	КСВс	КСВр	СВс	СВр	ЕФс	ЕФр
Correlation (r)	-,118)	-,183)	-,188)	-,230)	-,024)	-,094)	,126	,169
Significance (1-tailed) (p)	,108	<b>,027</b>	<b>,024</b>	<b>,007</b>	,401	,161	,093	<b>,037</b>

Оваа опсервација беше потврдена и со испитување на коэффициентот на корелираност на СЛЕ со левокоморските функционални параметри, кој покажа статистички значајна негативна корелација на крајно дијастолниот волумен во мир и крајно систолните волумени во мир и по напор, во смисла на пониски волумени кај пациентите со СЛЕ и спротивно, позитивна корелација со ежекционата фракција во мир, која беше повисока кај пациентите со СЛЕ (Табела 5 и Графикон 4).



**Графикон 4. Матрикс на корелација на СЛЕ со ЛК волумени и ЕФ**

Во униваријантна анализа, како обележја поврзани со присуството на СЛЕ се издвоија само обележјата од МПС СПЕКТ студијата и тоа: левокоморните волумени со негативна поврзаност и прикажувањето на десната комора (Табела 6-а). Ниту едно од клиничките обележја не покажа разлика, што е и очекувано бидејќи се

работеше со “case” мечувана група на пациенти кои делеа скоро идентичен ризичен профил.

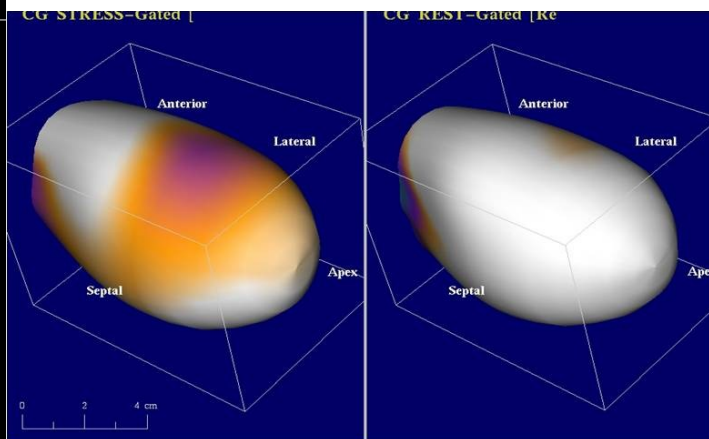
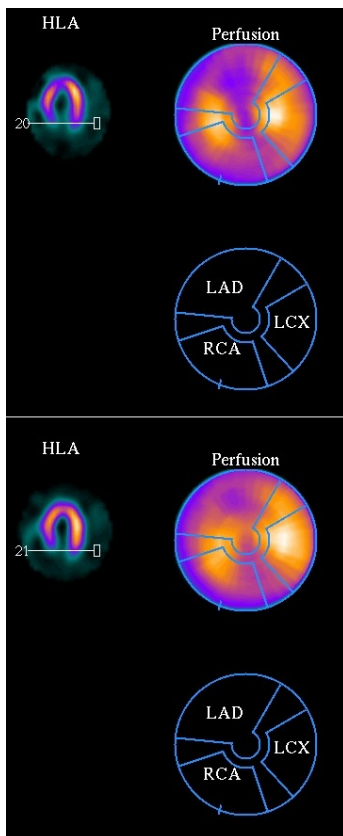
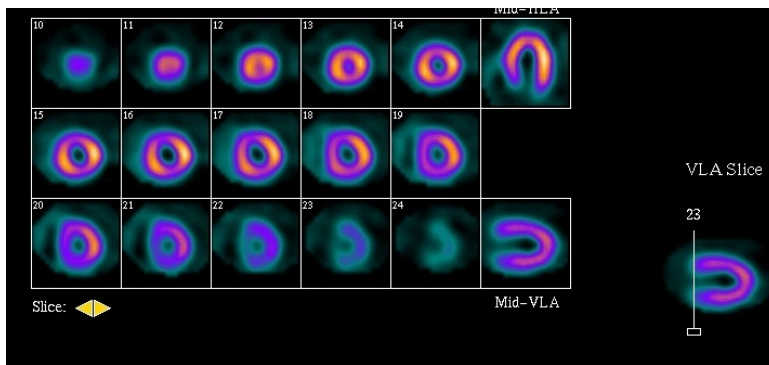
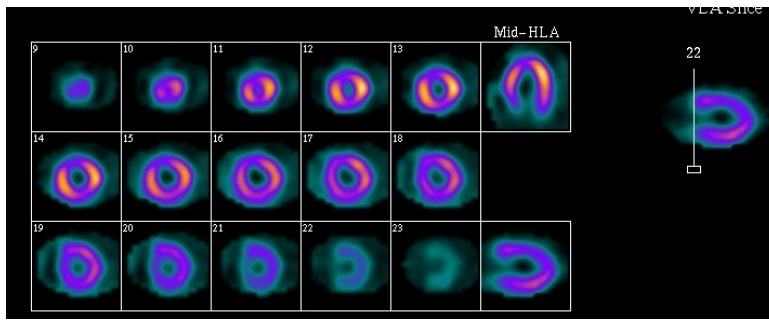
**Табела 6-а. Униваријантни обележја поврзани со присуството на СЛЕ**

Обележје	Beta	Sig	CI (95%)
КСВс (мл)	-,187	0,046	-,013 -,000
КДВр (мл)	-,189	0,044	-,007 -,000
КСВр (мл)	-,230	0,015	-,015 - -,002
ЕФр (%)	,169	0,075	-,001 -,022
Приказ на ДК	6,755	0,000	2,518 – 18,118

**Табела 6-б. Независни обележја асоцирани со СЛЕ**

Step 5a	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for	
					EXP(B)	
					Lower	Upper
ДК	2,480	16,588	,000	11,941	3,620	39,388
КДВр	-,030	9,005	,003	,970	,952	,990
Constant	4,472	14,759	,000	87,556		

Во последователната мултиваријантна анализа која ги вклучуваше обележјата кои се издвоија како значајни при униваријантната анализа, со користење на моделот на логистичка регресиона анализа *backward conditional*, во модел со Chi square 26,405,  $p=0,000$ , со процент на точно предвидување од 74,1%, како независни обележја се издвоија видливоста на ДК и намалениот КДВ во мир (Табела 6-б).

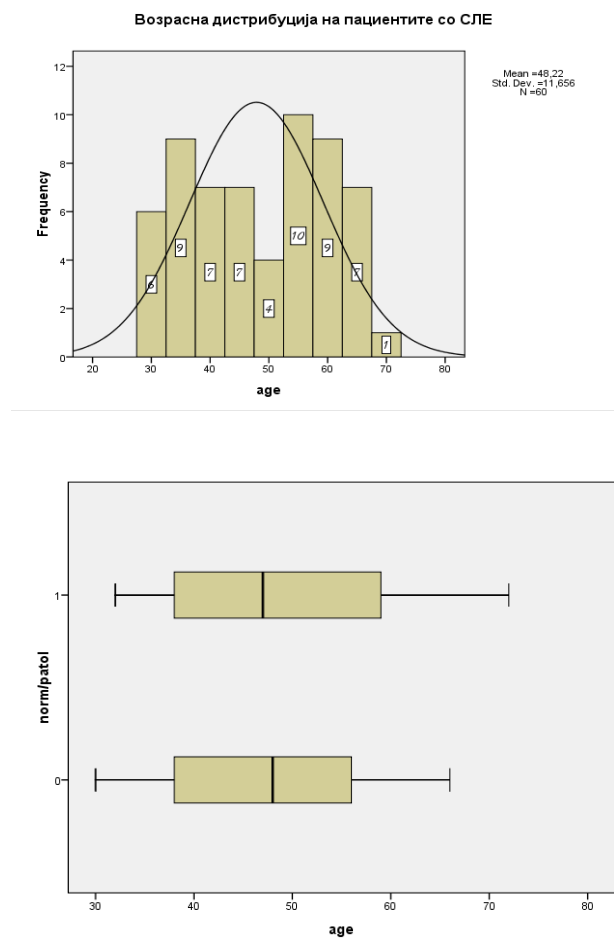


Сл.7. МПС наод кај пациентка со СЈЕ детектира умерена стрес-индуцирана исхемија антеросептално (мид и базален сегмент) и инфериорно базално со

ектензитет 25% од миокардот на ЛК, со ССС 8, СРС 3, СДС 3, со умерен ризик од васкуларни настани и хипокинетичен миокард во регијата на исхемија.

### 7.3. Резултати - Дел 2: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаници со нормален и со патолошки МПС наод

Испитуваната популација ја сочинуваа 60 пациенти со СЛЕ, на средна возраст од  $48,2 \pm 11,6$  години (30-72), кои покажаа бимодална возрасна дистрибуција, со прв пик во четвртата и втор пик во шестата деценија од животот (Графикон 5). Групата беше поделена на подгрупа од 33/60 (55%) пациенти со СЛЕ со нормален МПС наод и подгрупа од 27/60 (45%) пациенти со патолошки МПС наод (со миокардни перфузиони нарушувања), а двете подгрупи беа со идентична возраст -  $48,0 \pm 11,6$  vs  $48,4 \pm 11,9$ ,  $p=ns$ . (Графикон 5, Табела 7).



Графикон 5. Дистрибуција на пациентите со СЛЕ според возраста (а) и



### според возраста во однос на МПС наодот (б)

На Таб. 7, прикажани се збирните и споредбени карактеристики на ризичниот профил за КАБ на општата група СЛЕ-испитаници, и подгрупи СЛЕ-испитаници со нормален и патолошки МПС. Не е регистрирана статистички значајна разлика во ризичниот профил на СЛЕ-пациентите со нормален и патолошки МПС наод. Но, некои од најзначајните ризик фактори сепак беа позастапени кај СЛЕ-пациентите со патолошки МПС во однос на тие со нормален МПС: хипертензијата – кај 56% вс 45%, периферната васкуларна болест - кај 22% вс 9% со 1.765 пати повисока веројатност/ризик за патолошки МПС наод кај СЛЕ испитаниците (OR 1,765; CI ,681-4,572, p=ns), хиперлипидемијата- кај 48% вс 30% или 1,452 повисока веројатност/ризик за патолошки МПС наод (OR 1,425; CI ,842-2,428); p=ns) како и фамилна оптовареност (30% вс 21%). Не беше регистрирана статистички сигнификантна разлика ниту по однос на средниот број на ризик фактори во двете подгрупи.

**Табела 7. Збирни и споредбени карактеристики на СЛЕ-пациентите со нормален и патолошки МПС наод, според ризичниот профил за КАБ**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО 60 (100%)	Нормален МПС 33 (55%)	Патолошки МПС 27 (45%)	sig**	OR (95%CI)
<b>Возраст</b>	48,2±11,6	48,0±11,6	48,4±11,9	ns**	
<45	27 (45%)	15 (45%)	12 (44%)	ns**	
≥45	33 (55%)	18 (55%)	15 (56%)		
<b>ИТМ</b>	26,4±5,8	25,5±6,0	27,6±5,5	ns**	
<b>Гојни (ИТМ ≥30)</b>	15 (25%)	8 (24%)	7 (26%)	ns**	
<b>ХТА</b>	30 (55%)	15 (45%)	15 (56%)	ns**	
<b>ПВБ</b>	9 (15%)	3 (9%)	6 (22%)	ns**	1.765 0.681-4.572
<b>ДМ</b>	11 (18,3%)	7 (21%)	4 (15%)	ns**	
<b>ХЛП</b>	23 (40%)	10 (30%)	13 (48%)	ns**	1.425 0.842-2.428
<b>Пушење</b>	10(16,7%)	5 (15%)	5 (19%)	ns**	
<b>Фамилна оптовареност</b>	15 (25%)	7 (21%)	8 (30%)	ns**	

<b>Менопауза</b>	25 (41,7%)	16 (48%)	9 (33%)	ns**	
<b>Број на ризик ф-ри</b>	2,3±1,7	2,1±1,5	2,4±1,8	ns**	

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; ИТМ-индекс на телесна маса; ХТА-артеријска хипертензија; ПВБ- периферна васкуларна болест; ДМ-дијабетес мелитус; ХЛП-хиперлипидемија; РФ-ризик фактор

Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

\*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана

**Табела 8. Збирни и споредбени карактеристики на СЛЕ-пациентите со нормален и патолошки МПС наод, според СЛЕ-специфичните ризик фактори за КАБ**

ОБЕЛЕЖЈЕ	Бр.и % 60 (100%)	Нормален МПС 33(55%)	Патолошки МПС 27 (45%)	sig**
<b>СЛЕ времетраење</b>	16,5±8,3	17,1±8,4	15,9±8,3	ns**
<b>SLEDAI-2K индекс</b>	15,9±4,7	12,3±1,7	20,1±2,9	0,000
<b>CRP</b>	45,5±27,3	38,5±30,5	54,1±20,1	0,020 / 0,030
<b>Ендотелин (СВ ± во контролна група = 98,15± 9,11 pg/ml)</b>	110.2±17.6	104,9±10.7	118.9±24.6	p<0.0 1
<b>ANA/aDNA позитивни</b>	49 (81,7%)	26 (79%)	23 (85%)	ns**
<b>Анти-фосфолипидни АТ позитивни</b>	33 (55%)	18 (55%)	15 (55%)	ns**
<b>Lupus ANTICOAGULASA позитивни</b>	31 (51,7%)	16 (48%)	15 (55%)	ns**
<b>СЛЕ терапија</b>				
<b>КОРТИКО+1 (моно)</b>	<b>45 (75%)</b>	<b>23 (70%)</b>	<b>22(82%)</b>	ns**
кортико+имуносупресив	12 (27%)	8 (35%)	4 (18%)	
кортико+антималарик	33 (73%)	15 (65%)	18 (82%)	
<b>КОРТИКО+2/3(поли)</b>	<b>15 (25%)</b>	<b>10 (30%)</b>	<b>5 (18%)</b>	
кортико+а/маларик +имуносупресив+др.				

Легенда: CRP-Ц реактивен протеин; SLEDAI-индекс на активност на болеста

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

\*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана

Во однос на времетраењето на болеста не се забележува значајна разлика меѓу пациентите со нормален и патолошки перфузионен наод. Но, за одбележување е фактот дека маркерите на активноста на болеста-SLEDAI-2K индексот, неспецифичниот маркер на воспаление – hsCRP и маркерот на ендотелната дисфункција - ендотелинот, се значајно повисоки кај пациентите со патолошки

перфузионен наод, додека меѓу споредуваните групи не се забележува значајна разлика во однос на присуството на антителата специфични за болеста.

Во однос на терапевтскиот пристап, не се забележува статистички значајна разлика меѓу двете групи во применетиот третман (КС+моно или КС+политерапија), иако повисок е процентот на пациенти со нормален МПС наод кои се на тројна болест-модифицирачка терапија или политерапија (30% наспроти 18%) и обратно, повисок е процентот на пациенти со патолошки МПС наод кои се на монотерапија (КС+1), 82% наспроти 70%.

**Табела 9. Збирни и споредбени карактеристики на СЛЕ пациентите со нормален и патолошки МПС наод, според клиничката презентација и ехокардиографскиот наод**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО БР (%) 60 (100%)	НОРМАЛЕН МПС 33(55%)	ПАТОЛОШКИ МПС 27 (45%)	sig**
<b>СИМПТОМИ</b>				
• асимптоматски	2 (3,3%)	2 (6%)	0	p<0.000** ns**
• ангинозна болка	2 (3,3%)	0	2 (7,4%)	
• атипична градна болка	45 (75%)	27 (82%)	18 (66,6%)	
• диспнеја	0	0	0	
• замор	11 (18,3%)	4 (12%)	7 (26%)	
<b>Ехокардиографија</b>				
• EF (%)	61,4±5,8	62,6±5,8	59,1±5,5	ns**
• Дијастолна дисфункција	8 (13,3%)	4 (12%)	4 (15%)	ns**

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; МИ-миокарден инфаркт; ПКИ-перкутана коронарна интервенција; СК- селективна ангиокардиографија

Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

\*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана

Во однос на клиничката презентација кај испитаниците од двете групи доминираа атипичната градна болка (p<000) и заморот, но без статистички значајна разлика меѓу групите (ns). (Табела 9). Заморот е позастапен кај СЛЕ-испитаниците со патолошки МПС - 26% наспроти СЛЕ испитаници со нормален МПС–12%. Дијастолната дисфункција беше ехокардиографски потврдена кај 13,3% од пациентите, подеднакво распределена независно од перфузиониот наод.

**Табела 10. Збирни и споредбени карактеристики на параметрите изведени од перфузиониот наод кај СЛЕ пациентите со нормален и патолошки МПС**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО Бр.( %)	Нормален МПС	Патолошки МПС	sig**
БРОЈ НА ИСПИТАНИЦИ (%)	60 (100%)	33 (55%)	27 (45%)	ns**
<b>ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА МПС НАОДИТЕ</b>				
Број на засегнати васкуларни територии	27		27	
• една територија	22 (81%)		22 (81%)	ns**?
• LAD	18 (66%)	1*	18 (66%)	Не треба
• RCA	4 (15%)	1*	4 (15%)	ништо
• Сх	0	1*	0	
• две територии	5 (19%)		5 (19%)	
Вид на патолошки наод (27 пациенти)	27		27	
• исхемија	22 (81%)		22 (81%)	ns**?
• фиксен дефект	3 (11%)	3*	3 (11%)	Не треба
• комбиниран дефект	2 (8%)		2 (8%)	ништо
<b>КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПЕРФУЗИОНИ АБНОРМАЛНОСТИ ПО ВАСКУЛАРНИ ТЕРИТОРИИ</b>				
LAD ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	4,4±6,2	0,4±1,4	9,8±5,6	0,000**
LAD ТЕЖИНА НА ДЕФЕКТ (ВКУПНО 23 ДЕФЕКТИ)	23		23	
• лесна	16 (69%)		16 (70%)	0,000/0,001
• умерена	6 (26%)	1*	6 (26%)	
• тешка	1 (4%)	(нехомоген)	1 (4%)	
LAD РЕВЕРЗИБИЛНОСТ (ВКУПНО 23 ДЕФЕКТИ)	23		23	
• реверзибилен	18 (78%)	1*	18 (78%)	0,000**
• фиксен	5 (22%)	(нехомоген)	5 (22%)	
RCA екстензивност (%)	1,9±3,8	0,6±0,9	3,1±3,8	0,005**
RCA ТЕЖИНА (ВКУПНО 8 ДЕФЕКТИ)	8		8	
• лесна	6 (75%)		6 (75%)	ns**?
• умерена	2 (25%)	2*(нехомоген)	2 (25%)	Не треба
RCA РЕВЕРЗИБИЛНОСТ (ВКУПНО 8 ДЕФЕКТИ)	8		8	
• реверзибилен	6 (75%)	0	6 (75%)	ns**?
• нехомогена акумулација	2 (25%)	2*(нехомоген)	2 (25%)	Не треба
LCX екстензивност (%)	0,5±1,5	0,4±1,4	0,7±1,9	ns**?
LCX ТЕЖИНА (ВКУПНО 3 ДЕФЕКТИ)	3		3	
• лесна	2 (75%)		2 (75%)	ns**?
• умерена	1 (25%)	1*(нехомоген)	1 (25%)	Не треба
LCX РЕВЕРЗИБИЛНОСТ				ништо

• реверзибилен	3 (100%)	0	3 (100%)	ns**?
<b>КВАНТИТАТИВНА АНАЛИЗА- СУМИРАНИ СКОРОВИ / ВИДЛИВОСТ НА ДЕСНА КОМОРА</b>				
ССС	1,8±2,0	0,3±0,6	1-10 3,1±2,2	0,000**
СРС	0,7±1,1	0,8±1,2	0,6±1,5	ns**
СДС	1,2±1,7	0±0	2,6±2,1	0,000**
ДК	26 (43,3%)	13 (39%)	13 (48%)	ns**
<b>ФУНКЦИОНАЛНИ ЛК-ПАРАМЕТРИ ВО НАПОР (с) и МИРУВАЊЕ (р)</b>				
ТИД	1,06±0,16	1,06±0,17	1,07±0,17	ns**
КСВс (ml)	24,6±12,2	25,2±13,9	23,8±9,9	ns**
КДВс (ml)	83,6±26,2	86,1±30,1	80,1±20,8	ns**
СВс(ml)	59,1±16,0	61,3±18,7	56,4±11,8	ns**
ЕФс (%)	68,8±5,8	66,7±4,4	71,4±6,4	0,002/0,001
КСВр (ml)	23,1±13,3	23,9±15,6	22,2±10,3	ns**
КДВр (ml)	79,1±28,5	80,9±30,8	76,9±25,8	ns**
СВр(ml)	56,1±19,3	57,0±19,7	54,9±18,9	ns**
ЕФр (%)	69,4±8,3	67,1±6,8	72,1±9,1	0,018/0,040

Легенда: \*екстензивност на перфузиониот дефект изразен во % од вкупната лево коморна мускулна маса; МПС СПЕКТ-миокардна перфузиона сцинтиграфија со "single photon emission computed tomography"; ССС-сумиран стрес скор; СРС-сумиран рест скор; СДС-сумиран скор на разлика; ТИД-транзиторна исхемична дилатација; ДК-десна комора назначеност; КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција; \*значајност одредена со параметарски тестови; \*\*значајност одредена со не-параметарски тестови (Mann Whitney U test);

Во однос на миокардниот перфузионен наод, кај 81% од СЛЕ-пациентите со патолошки МПС миокардните перфузиони абнормалности беа присутни во територијата на еден коронарен сад (едносадовно засегање), додека кај 19% од пациентите афектирани беа две од три коронарни артерии. Најчестото едносадовно засегање беше долж ЛАД-васкуларизираната територија, односно најчесто долж меѓукоморната преграда и предниот ѕид, дури кај 66% од пациентите со СЛЕ. Тоа го потврдува и процентот на ЛК миокардна зафатеност од исхемија – 6-24% или среден екстензитет на исхемијата 9,8±5,6% (ЛАД) наспорти 3,1±3,8% (РЦА) и 0,7±1,9% (ЦХ). Исхемијата е доминантен тип на перфузионо нарушување - кај 81% од пациентите и тоа од лесен тип (71% од перфузионите дефекти) и реверзибилна (79% од перфузионите дефекти). Потешки видови перфузиони нарушувања – умерена и тешка исхемија беа присутни кај 29% од дефектите, кај 21% од фиксен и комбиниран тип.

Присуството на миокардни перфузиони нарушувања, поточно миокардната исхемија и тоа реверзибилна кај СЛЕ испитаниците со патолошки МПС беше докажана и квантититрана со сумираните скорови во оптоварување и мирување.

Статистички значајна беше разликата меѓу сумираниот скор во напор и сумираниот скор на разлика (СДС) меѓу пациентите од двете групи. Сумираниот стрес скор кај СЛЕ со патолошки МПС – ССС од средно  $3.1 \pm 2.2$ , а особено распонот на ССС од 1-10, значеше дека одреден број на пациенти припаѓаа освен на низок, дури и на умерен ризик за васкуларни настани (ССС 4-8, ССС 9-12) (184). ССС со средна вредност од  $3.1 \pm 2.2$  и СДС од  $2.6 \pm 2.1$  ја потврдија претходната опсервација за постоење на лесен до умерено патолошки наод, на доминантно реверибилна исхемија, и ги класифицираше пациентите во ниско до умереноризични за КАБ.

Претходно, во Делот 1 од Резултати и дискусија покажавме дека кај општата група СЛЕ-испитаници споредено со контролната група испитаници без СЛЕ (Дел.1.Таб.4) ДК сигнификантно почесто беше зголемена пациентите со СЛЕ, што го протолкувавме како ефект на волуменското оптоварување, ткивните промени со евентуалната дијастолна дисфункција и др. Од табелата 10 се согледува дека овој наод на зголемена ДК, видлива во двете студии (што ексклузивно го овозможува МПС) беше присутен кај 26/60 или 43,3% од сите СЛЕ испитаници, во нешто поголем процент кај испитаниците со патолошки МПС-48%, наспроти 39% кај СЛЕ испитаници со нормален МПС, но таа разлика не беше сигнификантна.

Во однос на левокоморните функционални параметри - не беа забележани статистички значајни разлики во левокоморните волумени, но кај пациентите со патолошки перфузионен наод, изненадувачки, беше забележана сигнификантно повисока вредност на истисната фракција, како во мир така и при оптоварување, потврдена со параметарски и непараметарски тестови, иако севкупно кај сите таа беше во рамките на нормалните вредности (Табела 10).

Со цел да направиме подетален увид за состојбата на дијастолната и систолната функција на ЛК во услови на мирување и оптоварување направивме споредба на ЛК функционални параметри кај пациентите во мир и при напор (Табела 11). Споредбата покажува дека постои сигнификантна разлика меѓу споредуваните волуменски обележја во оптоварување и мирување, со исклучок на ЕФ во стрес и рест, што упатува на отсуство на срцева резерва како показател на почетна систолна дисфункција. Промените на сите наведени обележја, вклучително и на ЕФ во стрес и рест студијата високосигнификантно позитивно корелираат меѓусебно (Табела 12).

**Табела 11. Споредбен приказ на ЛК функционални параметри во мир и по напор**

		Mean±SD	Sig **
Pair 1	КДВр	79,1±28,5	0,006/0,000
	КДВс	83,7±26,4	
Pair 2	КСВр	23,1±13,3	0,065/0,031
	КСВс	24,7±12,3	
Pair 3	СВр	56,1±19,3	0,070/0,033
	СВс	59,0±16,2	
Pair 4	ЕФр	69,4±8,3	ns**
	ЕФс	68,9±5,9	

Легенда: КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција;

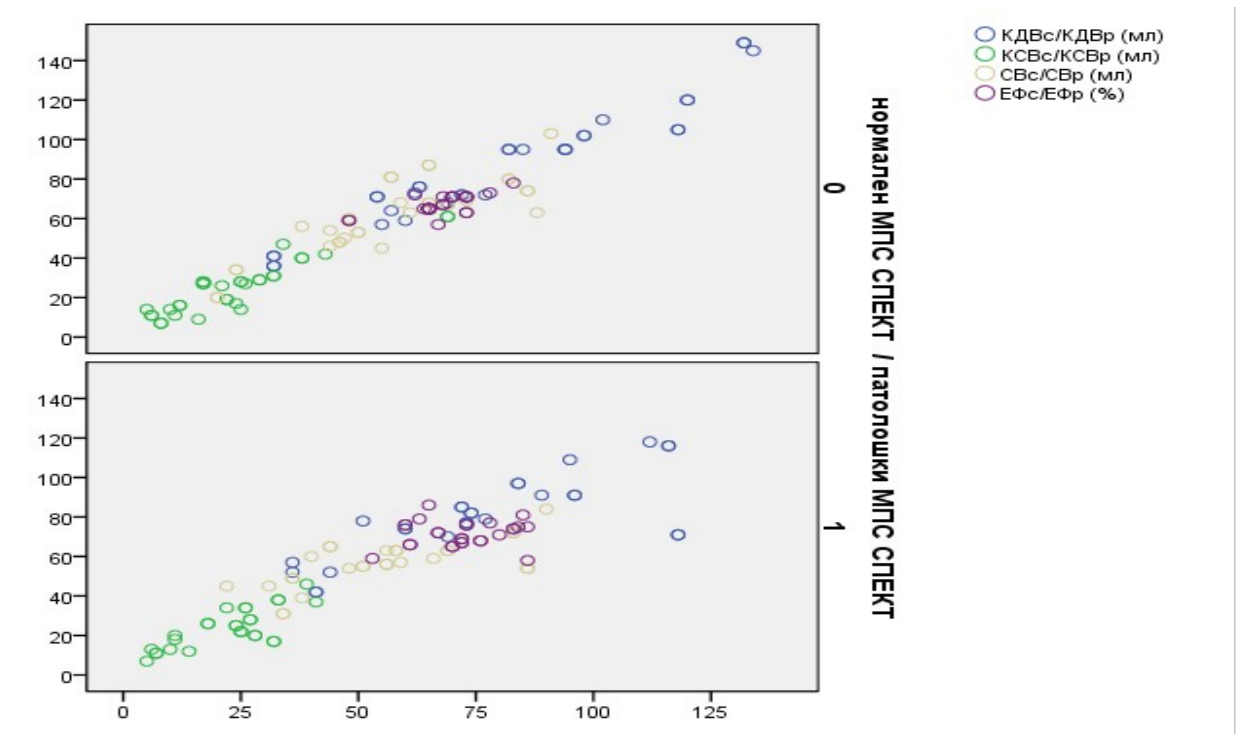
\*значајност на ниво 0,05 е прикажана со број;

\*\*значајност одредена со параметарски и не-параметарски тестови;

**Табела 12 / Графикон 6. Корелации на ЛК функционални параметри (мир/напор) на секој испитаник**

Control Variables			КДВр	КСВр	СВр	ЕФр
-none	КДВс	Correlation	,837			
		Significance (2-tailed)	,000			
	КСВс	Correlation		,915		
		Significance (2-tailed)		,000		
	СВс	Correlation			,652	
		Significance (2-tailed)			,000	
	ЕФс	Correlation				,523
		Significance (2-tailed)				,000

Легенда: КДВ-крајнодијастолен волумен; КСВ-крајносистолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-ежекциона фракција; с-стрес; р-рест



**Табела 13. Приказ на значајните корелации на обележјата на болеста со патолошкиот МПС наод**

Spearman's rho		SLEDA	CRP	LAD	RCA	SSS	SRS	SDS	Efs	EFr
		I		ext.	ext.					
МП C 0/1	Correl.	,866**	,	,845**	,368**	,	,	,	,	,
	Coeff.		359**			951**	393*	914**	444**	270*
	Sig. (2-tailed)	,000	,005	,000	,004	,000	,002	,000	,000	,039

Легенда: 0-нормален МПС наод; 1-патолошки МПС наод;

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

Наведените опсервации за СЛЕДАИ-2К, вредноста на ЦРП и ЛК-ските функционални параметри беа потврдени и со испитување на коэффициенти на нивна корелираност со СЛЕ испитаници со патолошки МПС, кои покажа статистички значајна позитивна корелација на патолошкиот МПС со високите вредности на СЛЕДАИ-2К, ЦРП, високата дистрибуција на перфузионите дефекти во ЛАД-територијата, сумираните скорови и истисната фракција и обратно, ниски вредности кај пациенти со нормален МПС. (Табела 13).



Во униваријантна анализа, со користење на линеарна логистичка регресивна анализа како обележја поврзани со патолошкиот МПС се издвоија: високата вредност на СЛЕДАИ-2К скорот, на ЦРП и на ЕФ (p/c) (Табела 14). Кога истите беа ставени во модел на мултиваријантна линеарна регресиона анализа (backward conditional) еден независен предиктор на патолошки МПС СПЕКТ наод се издвои, а тоа беше SLEDAI-2К индексот (модел со Mean square 11,003, p=0,000), (Табела 15).

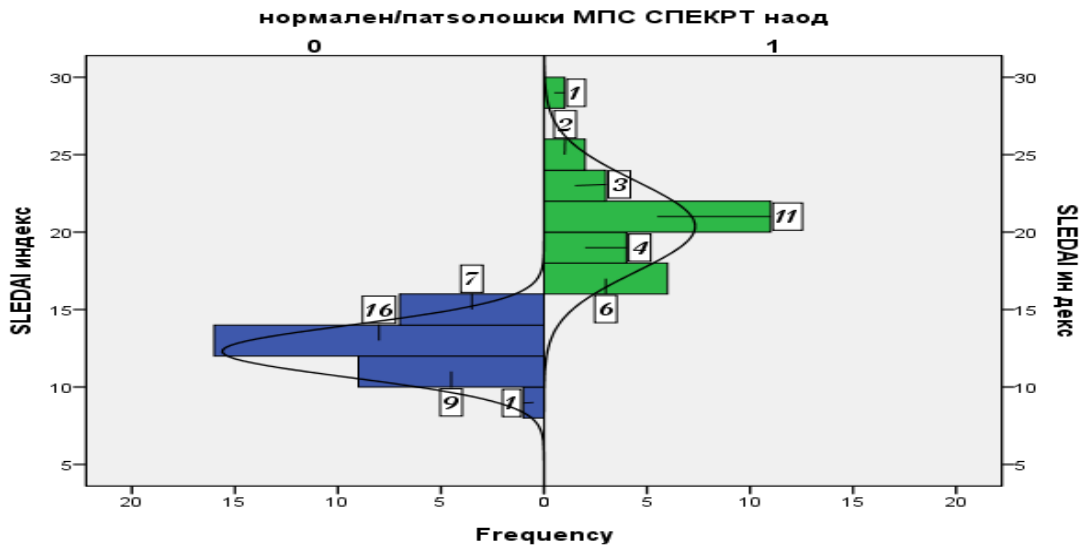
**Табела 14. Униваријантни обележја поврзани со патолошкиот МПС наод**

Обележје	Beta	Sig	CI (95%)
SLEDAI индекс	,093	0,000	,097-,107
CRP	,005	0,026	,001-,010
EFs	,034	0,002	,014-,055
EFr	,019	0,028	,003-,034

Во последователната мултиваријантна анализа која ги вклучуваше обележјата кои се издвоија како значајни при униваријантната анализа, со користење на моделот на логистичка регресиона анализа backward conditional, во модел со Chi square 26,405, p=0,000, со процент на точно предвидување од 74,1%, како независно обележје се издвои само вредноста на СЛЕДАИ-2К скорот (Табела 15).

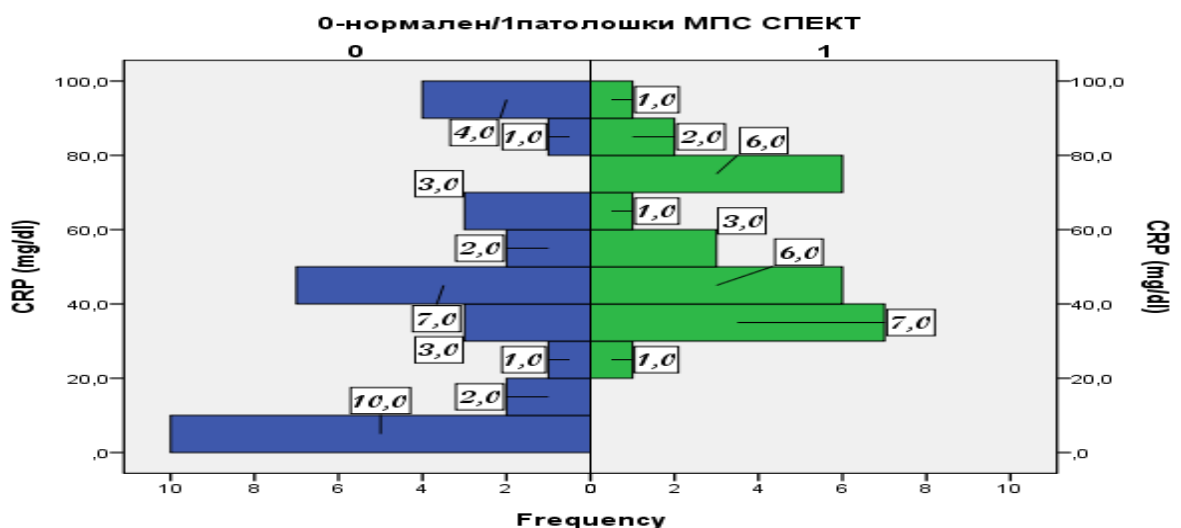
**Табела 15. Независни предиктори поврзани со патолошкиот МПС наод**

Model		Standardized Coefficients		95,0% Confidence Interval for B	
		Beta	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)		,002	-2,190)	-,507)
	SLEDAI-2К индекс	,875	,000	,078	,112
	CRP	-,064)	,378	-,004)	,001
	ЕФс (%)	,102	,187	-,004)	,022
	ЕФр (%)	-,062)	,417	-,013)	,005
4	(Constant)		,000	-1,288)	-,810)
	<b>SLEDAI-2К индекс</b>	<b>,867</b>	<b>,000</b>	<b>,080</b>	<b>,108</b>



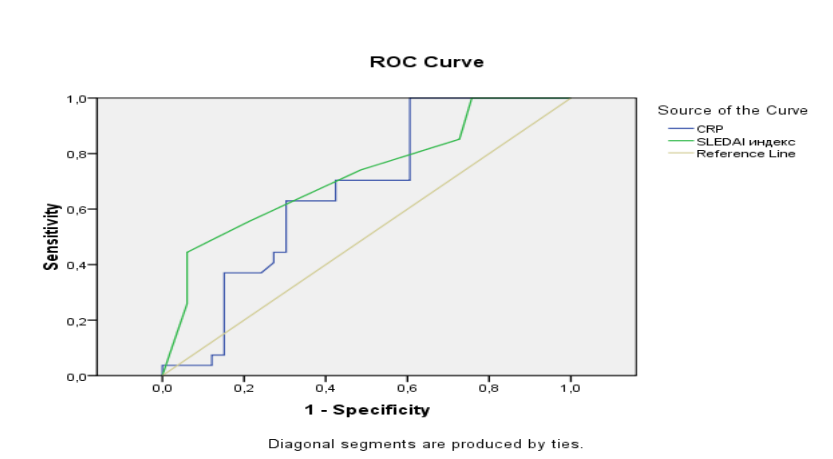
**Графикон 7. Дистрибуција на пациентите со нормален или патолошки МПС наод според вредностите на SLEDAI-2K индексот**

Пациентите со патолошки МПС СПЕКТ наод имаа значајно повисок индекс на активност на болеста (SLEDAI-2K индекс), прикажано на Графикон 7, како и повисоки вредности на неспецифичниот маркер на воспаление- хсЦРП (Графикон 7).



**Графикон 8. Дистрибуција на пациентите со нормален или патолошки МПС наод според вредностите на Ц реактивниот протеин (ЦРП)**

Како што е прикажано, ROC кривите на SLEDAI-2K индексот и на Ц реактивниот протеин имаат значаен предвидувачки капацитет врз појавата на патолошки МПС СПЕКТ наод со површина под кривата од,724 CI: ,594-,854; p 0,003, за SLEDAI-2K индексот, и: ,664 CI: ,525-,802; p 0,030 за Ц реактивниот протеин.



**Графикон 9. ROC крива за SLEDAI-2K индекс и ЦРП асоцираноста со патолошки МПС СПЕКТ наод**

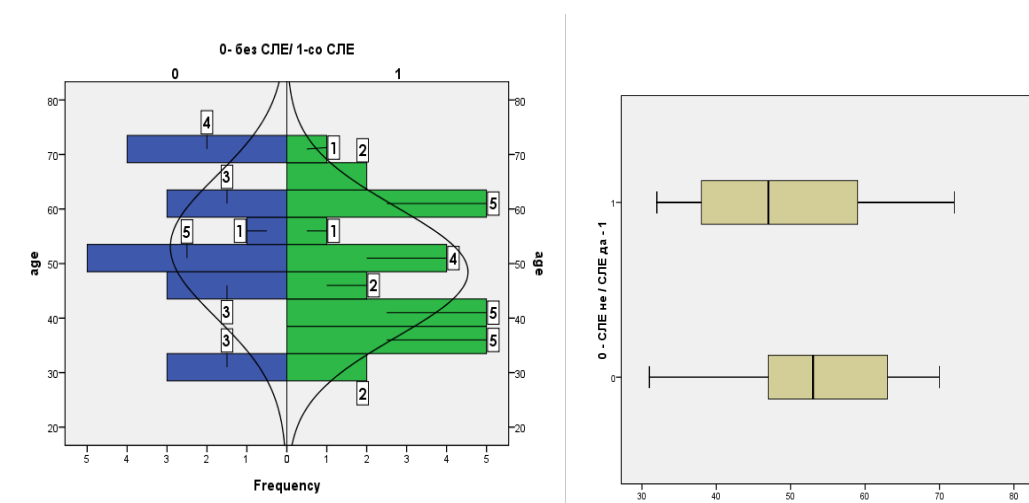
#### **7.4. Резултати - Дел 3: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на**

## СЛЕ-испитаниците и контролните испитаници со патолошки МПС наод



Испитуваната популација ја сочинуваа 46/120 (38%) пациенти со патолошки МПС наод од кои 27/60 (45%) СЛЕ-испитаници, а 19/60 (31.7%) контролни испитаници (спарувани со СЛЕ-испитаниците по полот, возраста, традиционалните ризик фактори за КАБ) но без СЛЕ) (Графикон 10). Во однос на возраста забележлива е тенденцијата кон бимодална дистрибуција на пациентите со СЛЕ и патолошки МПС наод, првиот во четвртата, вториот во шестата деценија од животот. Средната возраст на сите испитаници со патолошки МПС беше  $50,32 \pm 12,42$ , со распон од 41 година (31 до 72 години, со медиана 49). Иако според возраста, изразена како средна вредност, пациентите со СЛЕ беа помлади, разликата меѓу двете групи не беше статистички значајна ( $48,44 \pm 11,87$  vs  $53,05 \pm 12,58$  ( $p=ns$ ), (Графикон 11).

**Графикон 10. Дистрибуција на испитаниците со патолошки МПС наод според присуството на СЛЕ**



**Графикон 11. Дистрибуција на испитаниците од контролната и испитуваната група според МПС наодот и возраста**

**Табела 16. Збирни и споредбени карактеристики на ризичниот профил за КАБ на СЛЕ-испитаниците и контролните испитаници, двете групи со патолошки МПС наод**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО БР (%) 46/120 (38%)	КОНТРОЛА 19 (31,7%)	СЛЕ 27 (45%)	sig*	OR (95% CI)
<b>Возраст</b>	50,32±12,42	53,05±12,58	48,44±11,87	ns	
<45	16 (34,8%)	4 (21%)	12 (44%)	0,068	
≥45	30 (65,2%)	15 (79%)	15 (56%)		
<b>ИТМ</b>	27,39±4,82	27,11±3,72	27,59±5,53	ns	
<b>Гојни (ИТМ ≥30)</b>	14 (30,4%)	7 (37%)	7 (26%)	ns	1,250 (,694-2,252) КОНТРОЛА
<b>ХТА</b>	27 (58,7)	12 (63%)	15 (56%)	ns	
<b>ПВБ</b>	9 (19,6%)	3 (16%)	6 (22%)	ns	1,524 (,330-7,044) СЛЕ
<b>ДМ</b>	10 (21,7%)	6 (32%)	4 (15%)	ns	1,597 (,719-3,547) КОНТРОЛА
<b>ХЛП</b>	20 (43,5%)	7 (37%)	13 (48%)	ns	
<b>Пушење</b>	8 (17,4%)	3 (16%)	5 (19%)	ns	
<b>Фамилна оптовареност</b>	14 (30,4%)	6 (32%)	8 (30%)	ns	
<b>Менопауза</b>	19 (41,3%)	10 (53%)	9 (33%)	ns	
<b>Број на РФ</b>	2,59±1,77	2,79±1,69	2,44±1,85	ns	

*Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; ИТМ-индекс на телесна маса; ХТА-артеријска хипертензија; ПВБ- периферна васкуларна болест; ДМ-дијабетес мелитус; ХЛП-хиперлипидемија; РФ-ризик фактор; EF-ежектиска фракција; OR- odds ratio; CI-интервал на доверба*

*Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти*

*\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број*

Споредбените карактеристики на ризичниот профил за КАБ на двете групи испитаници со патолошки МПС се дадени на Табела 16. Свкупно може да се каже дека не постоеше статистички значајна разлика во ризичниот профил на пациентите од двете групи (Табела 16) иако кај контролните пациентите без СЛЕ, и со патолошки МПС беше статистички незначајно почесто присуството на обезност (OR 1,27), хипертензија, дијабетес (OR 1,59) а овие испитаници беа и почесто со возраст над 45 години и во менопауза. Процентот на пушачи беше низок во двете групи и без меѓу групна разлика. Во групата СЛЕ испитаници со патолошки МПС почесто се среќаваше присуство на периферна васкуларна болест и хиперлипопротеинемија.

Во однос на клиничката презентација кај испитаниците од двете групи доминираше атипичната градна болка како симптом, но со подеднаква честота и кај пациентите со СЛЕ и кај испитаниците без СЛЕ ( $p=0,004$ ,  $p=0,000$  со параметарски и не-параметарски тест последователно). Во групата контролни испитаници со патолошки МПС почесто е застапена ангинозната болка (21% вс 7,4%), додека кај СЛЕ-испитаници со патолошки МПС – заморот (26% вс 0%)(Табела 17)

**Табела 17. Збирни и споредбени карактеристики на пациентите со патолошки МПС наод според клиничката презентација**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО (%) 46/120 (38%)	БР 19 (31,7%)	КОНТРОЛА СЛЕ 27(45%)	Sig*
<b>СИМПТОМИ</b>				
• асимптоматски	2 (4,3%)	2 (10,5%)	0	0,004* 0,000**
• ангинозна болка	6 (13%)	<b>4 (21%)</b>	<b>2 (7,4%)</b>	
• атипична градна болка	30 (65,2%)	<b>12 (63%)</b>	<b>18</b>	
• диспнеја	1 (2,2%)	1 (5%)	<b>(66,6%)</b>	
• замор	7 (15,2%)	<b>0</b>	0 <b>7 (26%)</b>	
<b>ЕХОКАРДИОГРАФИЈА</b>				
• ЕФ (%)	65,5±9,3	68,1±9,3	59,1±5,5	0,018/ 0,001**

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; МИ-миокарден инфаркт; ПКИ-перкутана коронарна интервенција; СК- селективна коронарографија

Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

\*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана

МПС перфузионите и ЛК функционални обележја споредбено ги анализираваме кај 27 СЛЕ испитаници со патолошки МПС и 19 контролни испитаници со патолошки МПС (Табела 18).

**Табела 18. Збирни и споредбени карактеристики на патолошки МПС наод кај СЛЕ-испитаниците и контролните испитаници**

ВАРИЈАБЛА- МПС НАОДИ	ВКУПНО 46(38%)	КОНТРОЛА 19(31,7%)	СЛЕ 27(45%)	sig**
<b>КАРАКТЕРИСТИКИ НА МИОКАРДНИ ПЕРФУЗИОНИ АБНОРМАЛНОСТИ</b>				
LAD ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	9,6±6,2	9,5±7,0	9,8±5,6	ns**
LAD ТЕЖИНА НА ДЕФЕКТ (ВКУПНО 39/57 ДЕФЕКТИ = 68%)	39	16	23	ns**
• лесна	25 (64%)	9 (56%)	16 (70%)	
• умерена	12 (31%)	6 (38%)	6 (26%)	
• тешка	2 (5%)	1(6%)	1 (4%)	

LAD РЕВЕРЗИБИЛНОСТ	39	16	23	
• реверзибилен	33 (85%)	15 (94%)	18 (78%)	ns**
• фиксен	6 (15%)	1 (6%)	5 (22%)	
RCA ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	2,9±4	2,8±4,2	3,1±3,8	ns**
RCA ТЕЖИНА (ВКУПНО 15/57 ДЕФЕКТИ=26%)	15	7	8	ns**
• лесна	11 (73%)	5 (71%)	6 (75%)	
• умерена	4 (27%)	2 (29%)	2 (25%)	
RCA РЕВЕРЗИБИЛНОСТ	15	7	8	
• реверзибилен	13 (67%)	7 (100%)	6 (75%)	ns**
• нехомогена акумулација	2(13%)		2(25%)	
CX ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	0,4±1,5	0	0,7±1,9	0,022/ 0,023
CX ТЕЖИНА (ВКУПНО 3/57 ДЕФЕКТИ=6%)	3		3	ns**
• лесна	2 (75%)	0	2 (75%)	
• умерена	1 (25%)	0	1 (25%)	
CX РЕВЕРЗИБИЛНОСТ	3		3	
• реверзибилен	3 (100%)	0	3 (100%)	ns**
Бр. на васкуларни територии	46	19	27	
• една	37 (80%)	15 (79%)	22 (81%)	ns**
• две	9 (20%)	4 (21%)	5(19%)	
ТИП НА ДЕФЕКТ	46	19	27	
• исхемија	40 (87%)	18 (95%)	22 (81%)	
• фиксен	4 (8,7%)	1 (5%)	3 (11%)	ns**
• комбинирани дефекти	2 (4,3%)	0	2 (8%)	
ССС	3,2±2,8	1-11 3,4±3,3	1-10 3,1±2,2	ns**
СРС	0,5±1,5	0,3±1,4	0,6±1,5	ns**
СДС	2,8±2,8	3,1±3,3	2,6±2.1	ns**
ДК	15 (32,6%)	2 (10,5%)	13 (48%)	0,007/ 0,008

#### ЛЕВОКОМОРСКИ ФУНКЦИОНАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ

ТИД	1,06±0,16	1,05±0,16	1,07±0,17	ns**
КСВс (ml)	27,4±14,9	32,5±19,1	23,8±9,9	0,050/ 0,087
КДВс (ml)	85,9±25,3	93,5±29,6	80,6±20,8	0,088/ns
СВс(ml)	58,3±12,7	60,9±13,8	56,4±11,8	ns**
ЕФс (%)	69,1±8,1	66,0±9,3	71,4±6,4	0,025/ 0,034
КСВр (ml)	26,3±14,1	32,9±16,9	22,2±10,3	0,012/ 0,010
КДВр (ml)	83,6±25,6	93,1±22,8	76,9±25,8	0,034/ns
СВр(ml)	56,9±16,3	60,1±10,5	52,1±9,1	ns**
ЕФр (%)	69,3±9,4	64,9±8,3	72,1±9,1	0,011

				0,014
Δ ЕФ (ЕФс-ЕФр)	-0,2% (ns)	1,1% (ns)	-0,7% (ns)	ns**

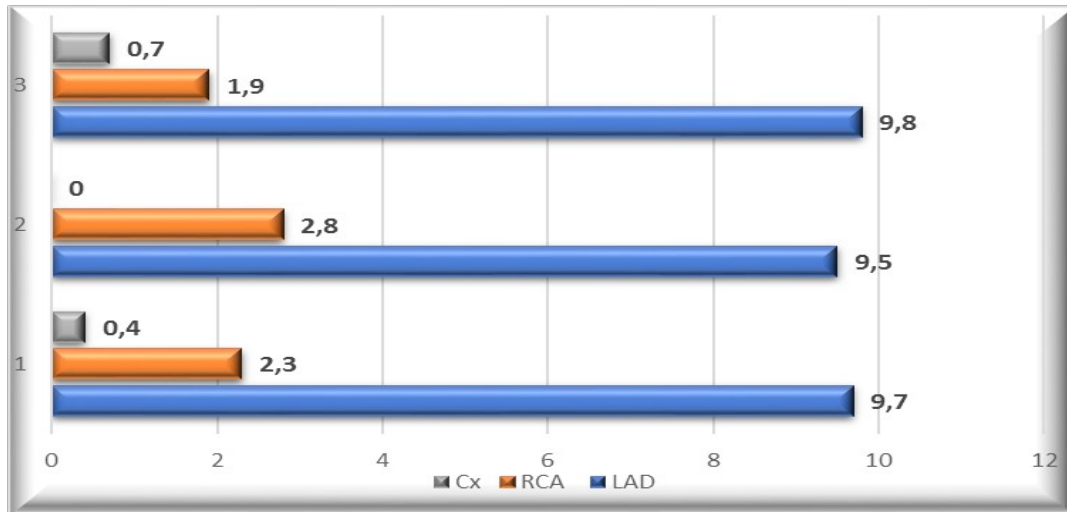
Легенда: \*екстензивност на перфузиониот дефект изразен во % од вкупната лево-коморна мускулна маса; МПС СПЕКТ-миокардна перфузиона сцинтиграфија со "single photon emission computed tomography"; ССС-сумиран стрес скор; СРС-сумиран рест скор; СДС-сумиран скор на разлика; ТИД-транзитрна исхемична дилатација-; ДК-десна комора назначеност; КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција;

\*значајност одредена со параметарски тестови;

\*\*значајност одредена со не-параметарски тестови (Mann Whitney U test, Kolmogorov-Smirnov test; Wilcoxon Signed rank test);

Кај испитаниците од двете групи доминираа перфузиони дефекти во ЛАД васкуларизираната територија (кај 68% од сите 57 регистрирани перфузиони дефекти), притоа преобладаа лесни перфузиони дефекти во однос на тежината, и реверзибилни дефекти во однос на типот, но без статистички значајна разлика меѓу контролните и СЛЕ испитаници (Табела 18). Умерените дефекти беа нешто позастапени кај контролните испитаници со патолошки МПС (38% vs 26%) но затоа фиксните дефекти беа присутни кај СЛЕ испитаници со патолошки МПС (22% vs 6%). Втора по засегнатост беше РЦА васкуларизираната територија со 26% перфузиони дефекти од сите регистрирани, за сите васкуларни територии, но повторно без значајна меѓугрупна разлика. Единствено статистички значајна разлика беше забележана во однос на испади долж Цх васкуларизираната територија кои беа присутни само кај 3 (6%) пациенти и сите кај СЛЕ испитаници (p 0,022). (Графикон 12) Доминантно пациентите имаа перфузиони дефекти во една васкуларна територија (80% од 46 пациенти со патолошки МПС), додека само 9 (20%) пациенти перфузионите дефекти беа регистрирани во две васкуларни територии, при што во сите случаи ЛАД беше вклучена. Кај 87% од пациентите подеднакво распоредени кај контролните испитаници и СЛЕ испитаниците дефектите кореспондираа со наод за исхемија. Тоа го потврдуваат и ССС и СДС во двете споредувани групи –  $3,4 \pm 3,3$  vs  $3,1 \pm 2,2$  и  $3,1 \pm 3,3$  vs  $2,6 \pm 2,1$ , или, сумираните скорови го следат овој тренд со релативно ниски вредности, без значајна разлика меѓу групите.





Легенда: 1-сите пациенти; 2-контрола; 3- СЛЕ пациенти

**Графикон 12. Дистрибуција на перфузионите испади според васкуларна територија во контролната група и групата со СЛЕ, преставена преку екстензитетот на исхемијата (% од ЛК миокардна маса)**

Од сите 46 пациенти со патолошки МПС наод, само шест биле подложени на селективна ангиокардиографија. Од нив само кај двајца пациенти, од вкупно пет со стрес-индуцирана исхемија, коронарографскиот наод детектирал стеноза на големите коронарни артерии – обструктивна коронарна болест. Кај еден пациент со фиксен перфузионен испад кој исто така бил подложен на коронарографија наодот бил уреден (Графикон 13).

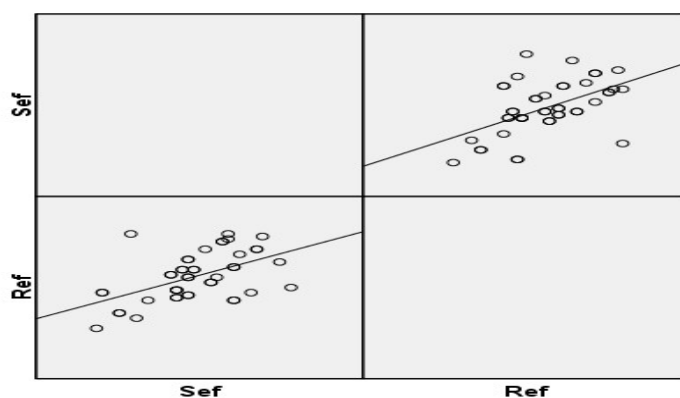


Легенда: 0,1- надворешен круг-пациенти со фиксен дефект; внатрешен круг-пациенти со исхемија

**Графикон 13. Дистрибуција на пациентите според патолошкиот перфузионен наод и наодот од селективна ангиокардиографија.**

Во услови на пациенти со скоро идентичен ризичен профил, со статистички незначајни разлики во перфузионите наоди, пациентите покажуваат статистички значајни разлики во ЛК-ните функционални карактеристики дури иако истите се во нормалниот опсег. Имено, во групата СЛЕ испитаници со патолошки МПС регистрирани се значително пониски ЛК волумени на крај на систола и дијастола при идентични ударни волумени и повисока истисна фракција како во мир (понагласено), така и по оптоварување. Но, резултатите укажуваат и на почестото прикажување на ДК кај оваа популација пациенти. Кај двете групи на испитаници, но поизразено кај пациентите со СЛЕ, се забележува отсуство на контрактилната резерва (дефинирана како пораст на ЕФ по напор за најмалку 5% единици (Табела 18 и Графикон 14).

Корелационен матрикс на ЕФ стрес-рест во зависност од присуство на СЛЕ



Графикон 14. Корелационен матрикс на ежекционата фракција (ЕФ) (долу лево) кај пациенти без СЛЕ, (горе десно) со СЛЕ

Табела 19. Униваријантни обележја поврзани со патолошкиот МПС наод кај пациентите со СЛЕ

Обележје	Beta/ExpB	Sig
ЕФ (%) ехокардиографски	-,023	<b>0,006</b>
КСВс(ml)	-,290	<b>0,050</b>
ЕФс (%)	,331	<b>0,025</b>
КДВр (ml)	-,313	<b>0,034</b>
КСВр (ml)	-,374	<b>0,012</b>
ЕФр (%)	,380	<b>0,011</b>
ДК	7,893	<b>0,014</b>

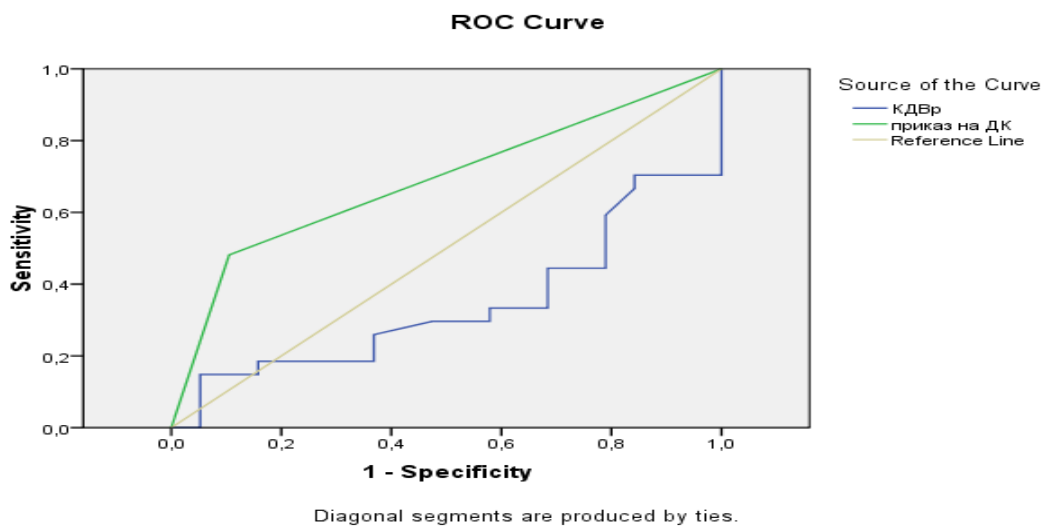
Приказот на зголемената ДК и промените во ЛК волумени во мирување и оптоварување, како и истисната фракција, одредена и ехокардиографски и со функционалната студија при МПС, се асоцирани со патолошкиот МПС наод кај СЛЕ испитаници (табела 19).

**Табела 20. Независни обележја поврзани со патолошкиот МПС наод кај СЛЕ испитаниците**

Обележје	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)		
					Lower	Upper	
<b>Step</b>	<b>ДК</b>	7,205	7,614	,006	1345,756	8,062	224627,673
<b>1<sup>a</sup></b>	КДВс	-,140)	,925	,336	,870	,654	1,156
	КСВс	,321	,607	,436	1,379	,614	3,094
	ЕФс	,073	,062	,804	1,075	,606	1,907
	КДВр	-,149)	1,088	,297	,861	,650	1,140
	КСВр	,062	,024	,878	1,064	,485	2,332
	ЕФр	,183	,344	,557	1,201	,651	2,215
	Constant	-4,683)	,116	,734	,009		
<b>Step</b>	<b>ДК</b>	5,933	10,199	<b>,001</b>	377,261	9,893	14386,930
<b>6<sup>a</sup></b>	<b>КДВр</b>	-,100)	8,248	<b>,004</b>	,904	,845	,969
	Constant	7,279	7,818	,005	1449,994		

При мултиваријантна логистичка регресиона анализа (backword conditional), со внесување на обележјата кои покажаа статистичка значајност при униваријантна анализа, во краен модел со Chi square 26,951,  $p < 0,000$ , со процент на точна предикција од 77% се издвоија два независни предиктори на патолошкиот наод при СЛЕ: крајно-дијастолниот волумен во мир (понизок кај болните со СЛЕ) и прикажувањето на десната комора.

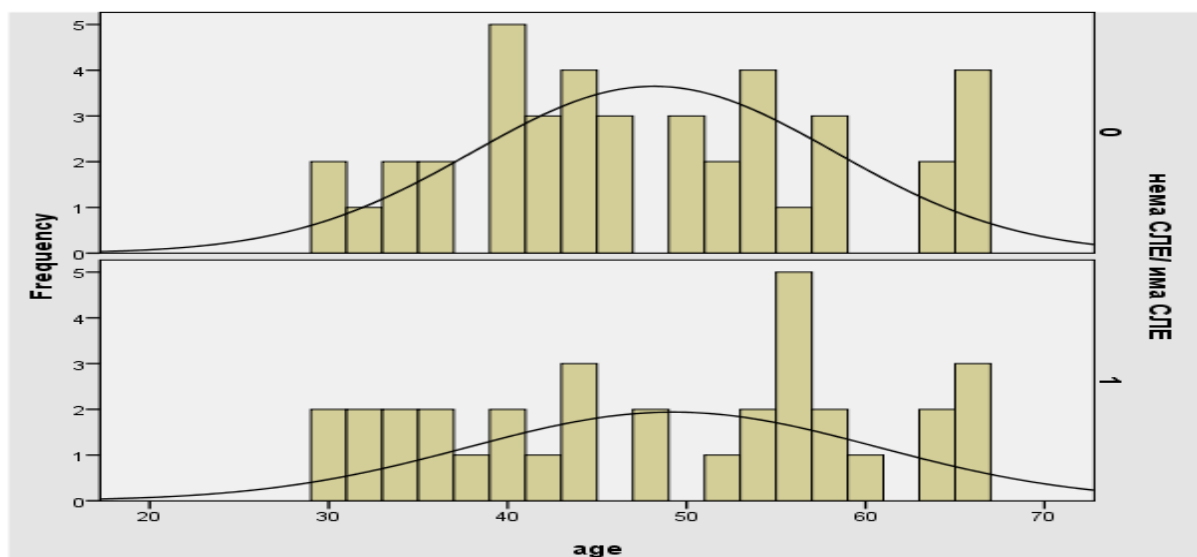
**Графикон 15. ROC крива за асоцираноста на приказ на ДК и КДВр кај пациентите со СЛЕ**



Како што е прикажано, ROC кривата на прикажана зголемена ДК (десна комора) на МПС СПЕКТ наодот има значаен предвидувачки капацитет за патолошки МПС наод и СЛЕ, со површина под кривата од ,688 CI: ,534-,842; p 0,031; додека ROC кривата за КДВ покажува отсуство на предвидувачки капацитет: ,341 CI: ,183-,499; p 0,069.

### 7.5. Резултати - Дел 4: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ испитаниците и контролните испитаници со нормален МПС наод

Подгрупата на СЛЕ-испитаници и контролни испитаници (без СЛЕ) со нормален МПС наод ја сочинуваа 74 пациенти (61,7%), од кои 41 (68,3%) контролни пациенти и 33 (55%) пациенти со СЛЕ, на средна возраст од  $47,7 \pm 11,0$  години со распон од 36 година (30 до 66 години, со медиана 47), со средна возраст од  $47,4 \pm 10,6$  кај контролните испитаници (без СЛЕ) и  $48,0 \pm 11,6$  кај пациентите со СЛЕ ( $p=ns$ ), (Графикон 16).



Графикон 16. Возрасна дистрибуција на пациентите со /без СЛЕ

Иако ризичниот профил на пациентите со нормален МПС наод кај пациентите со СЛЕ не се разликуваше од ризичниот профил на контролните испитаници (Табела 21 и Графикон 17), сепак СЛЕ испитаниците имаа поризичен профил со почеста оптовареност со ХТА, ДМ, пушење, менопауза и со фамилна анамнеза, споредено со контролната група. Но, контролните испитаници имаа почесто присуство на следните традиционални ризик фактори- гојност, ХТА, ХЛП. Двете групи не се разликуваа ниту според просечниот број на традиционални ризик фактори.

**Табела 21. Збирни и споредбени карактеристики на ризичниот профил на СЛЕ испитаниците и контролните испитаници, двете групи со нормален МПС**

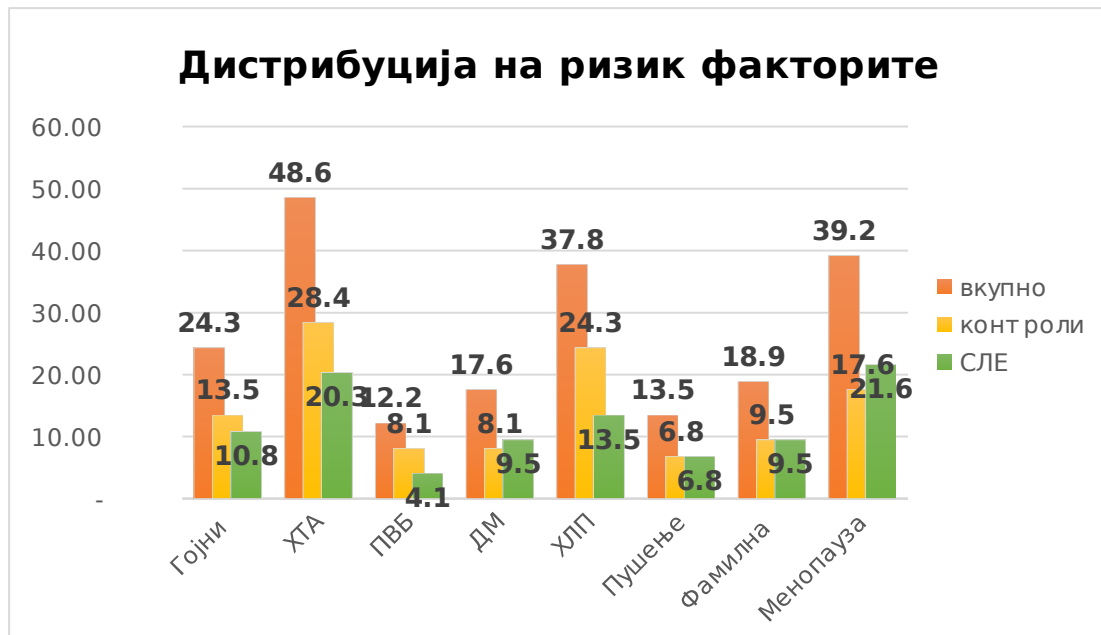
ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО 74(66,7%)	КОНТРОЛА 41(68,3%)	СЛЕ 33(55%)	sig**	OR (95% CI)
Возраст	47,7±11,0	47,4±10,6	48,0±11,6	ns**	
Возраст >45 год.	40 (54,1%)	22 (54%)	18 (55%)	ns**	
Возраст <45 год.	34 (45,9%)	19 (46%)	15 (45%)		
ИТМ	25,91±4,71	26,24±3,34	25,48±6,03	ns**	
Гојни (ИТМ ≥30)	18 (24,3%)	10 (24%)	8 (24%)	ns**	
ХТА	36 (48,6)	21 (51%)	15 (45%)	ns**	1,137 (,682-1,896) КГ
ПВБ	9 (12,2%)	6 (15%)	3 (9%)	ns**	
ДМ	13 (17,6%)	6 (15%)	7 (21%)	ns**	1,571 (,472-5,228) СЛЕ
ХЛП	28 (37,8%)	18 (44%)	10 (30%)	ns**	
Пушење	10 (13,5%)	5 (12%)	5 (15%)	ns**	1,286 (,339-4,883) СЛЕ
Фамилна оптовареност	14 (18,9%)	7 (17%)	7 (21%)	ns**	
Менопауза	29 (39,2%)	13 (32%)	16 (48%)	ns**	
Број на РФ	2,20±1,44	2,24±1,4	2,15±1,5	ns**	

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; ИТМ-индекс на телесна маса; ХТА-артеријска хипертензија; ПВБ- периферна васкуларна болест; ДМ-дијабетес мелитус; ХЛП-хиперлипидемија; РФ-ризик фактор; OR- odds ratio; CI- интервал на доверба

Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

\*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана



**Графикон 17. Дистрибуција на ризик факторите кај пациентите од двете групи**

Во однос на презентирачката симптоматологија за КАБ, во двете групи статистички сигнификантно доминираше атипична градна болка, подеднакво застапена во двете подгрупи испитаници, а кај СЛЕ испитаниците, без оглед на нормалниот МПС наод повторно чест симптом беше - заморот (Табела 22).

**Табела 22. Збирни и споредбени карактеристики на пациентите со нормален МПС наод според клиничката презентација за КАБ**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО 74/120 (61,6%)	КОНТРОЛА 41/60 (68%)	СЛЕ 33/60 (55%)	Sig*
<b>СИМПТОМИ</b>				
• асимптоматски	5 (6,8%)	3 (7%)	2 (6)	p<0.0000
• атипична градна болка	61 (82,4%)	34 (83%)	27 (82%)	
• диспнеја	2 (2,7%)	2 (5%)	0	
• замор	6 (8,1%)	2(5%)	4 (12%)	
<b>ЕХОКАРДИОГРАФИЈА</b>				
• ЕФ (%)	65,5±7,8	66,5±8,3	62,6±5,8	0,056; 0,050**

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; МИ-миокарден инфаркт; ПКИ-перкутана коронарна интервенција; ЕФ- ежекциона фракција

Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

\*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана

**Табела 23. Збирни и споредбени карактеристики на МПС наодот кај СЛЕ-испитаниците и контролните испитаници, двете групи со нормален МПС**

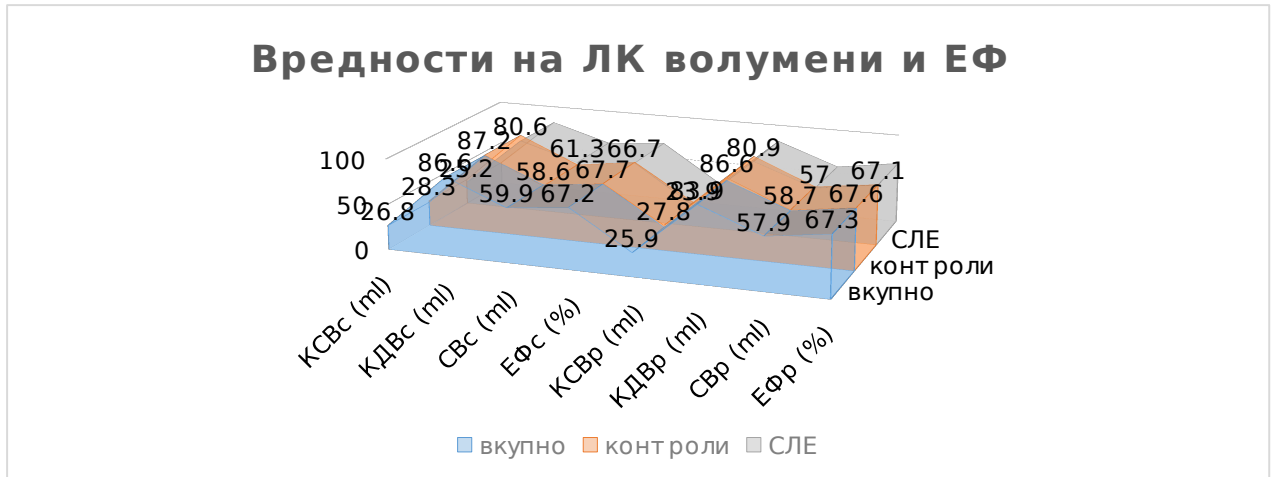
ВАРИЈАБЛА	ВКУПНО 74(61,7%)	КОНТРОЛА 41(68%)	СЛЕ 33(50%)	sig**	OR (95% CI)
<b>МПС КАРАКТЕИСТИКИ НА ПЕРФУЗИОНИОТ НАОД</b>					
LAD РЕВЕРЗИБИЛНОСТ • дифузна нехомогеност	1 (1,4%)	1 (2,4%)	0		
RCA РЕВЕРЗИБИЛНОСТ • дифузна нехомогеност	3 (4,1%)	1 (2,4%)	2 (6%)	ns**	
CX РЕВЕРЗИБИЛНОСТ • дифузна нехомогеност	1 (1,4%)	1 (2,4%)	0	ns**	
ДК	17 (23,3%)	4 (10%)	13 (39%)	0,003/0,008**	OR 5,850 (1,681- 20,354) p=0,005
<b>ЛЕВОКОМОРСКИТЕ ФУНКЦИОНАЛНИ КАРАКТЕРИСТИКИ</b>					
ТИД	1,03±0,17	1,02±0,17	1,05±0,17	ns**	
КСВс (ml)	26,8±13,2	28,3±12,6	25,2±13,9	ns**	
КДВс (ml)	86,6±26,8	87,2±23,8	80,6±20,8	ns**	
СВс(ml)	59,9±16,3	58,6±13,8	61,3±18,7	ns**	
ЕФс (%)	67,2±6,2	67,7±7,4	66,7±4,4	ns**	
КСВр (ml)	25,9±13,7	27,8±11,7	23,9±15,6	ns/0,054**	
КДВр (ml)	83,9±26,1	86,6±21,2	80,9±30,8	ns/ns	
СВр(ml)	57,9±16,7	58,7±13,8	57,0±19,7	ns**	
ЕФр (%)	67,3±6,9	67,6±7,2	67,1±6,8	ns/0,058**	
Δ ЕФ (ЕФс-ЕФр)	-0,1% (ns)	0,1% (ns)	-0,4% (ns)	ns**	

Легенда: \*екстензивност на перфузиониот дефект изразен во % од вкупната лево-коморна мускулна маса; МПС СПЕКТ-миокардна перфузиона сцинтиграфија со "single photon emission computed tomography"; ССС-сумиран стрес скор; СРС-сумиран рест скор; СДС-сумиран скор на разлика; ТИД-транзиторна исхемична дилатација-; ДК-десна комора назначеност; КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција;

\*значајност одредена со параметарски тестови;

\*\*значајност одредена со не-параметарски тестови;





**Графикон 18. Дистрибуција на средните вредности на левокоморните волумени и ЕФ кај пациентите од двете групи**

МПС наодот во двете групи испитаници беше нормален – без реверзибилни, фиксни или реверзно-редистрибуциони акумулациски одн, перфузиони дефекти, со појава на дифузна нехомогеност на радиотрасерска дистрибуција кај мал број на пациенти, одн. сегменти (Табела 23).

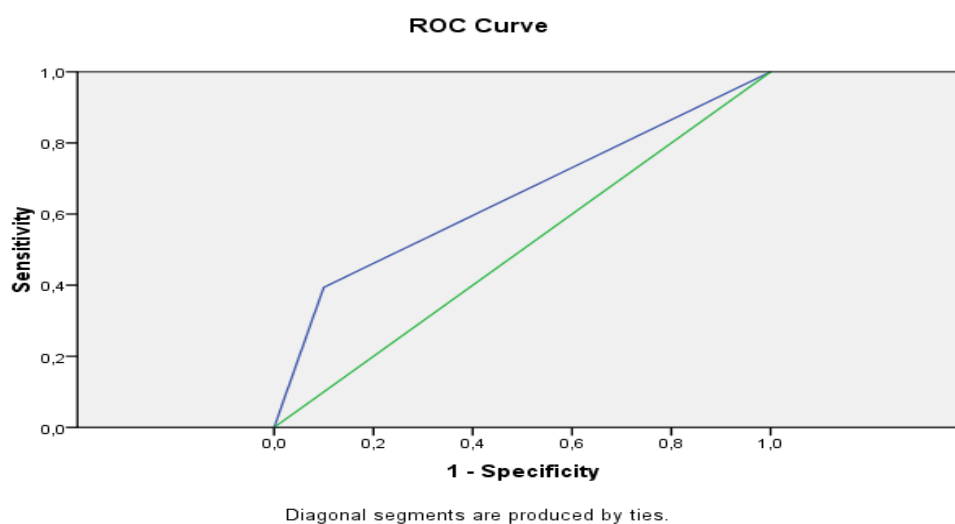
Кај СЛЕ испитаниците со нормален МПС, повторно високосигнификантно почесто беше регистрирана зголемена ДК во двете студии (оптоварување и мирување), со 5.8 пати повисок ризик за оваа појава истовремено со нормален МПС наод, одн. отсуство на перфузиони абнормалности (CI 1,681-20,354);  $p=0,005$ ). Зголемената ДК се издвои како единствено статистички значајно обележје во униваријантна анализа (ExpV 5,850 (CI 1,681-20,354);  $p=0,005$ ). ROC кривата на деснокоморен приказ на МПС студијата покажа значаен предвидувачки капацитет за СЛЕ со површина под кривата од ,647 CI: ,517-,777;  $p=0,032$ , дури и во услови на нормален МПС наод (Табела 19)

За разлика од СЛЕ испитаниците со патолошки МПС наод вис а вис контролните испитаници со патолошки МПС (Дел 3), во оваа испитувана подгрупа не беа забележани статистички значајни разлики во левокоморната функција изразени преку анализата на левокоморните волумени и пресметана истисна фракција (Табела 23 и Графикон 18).

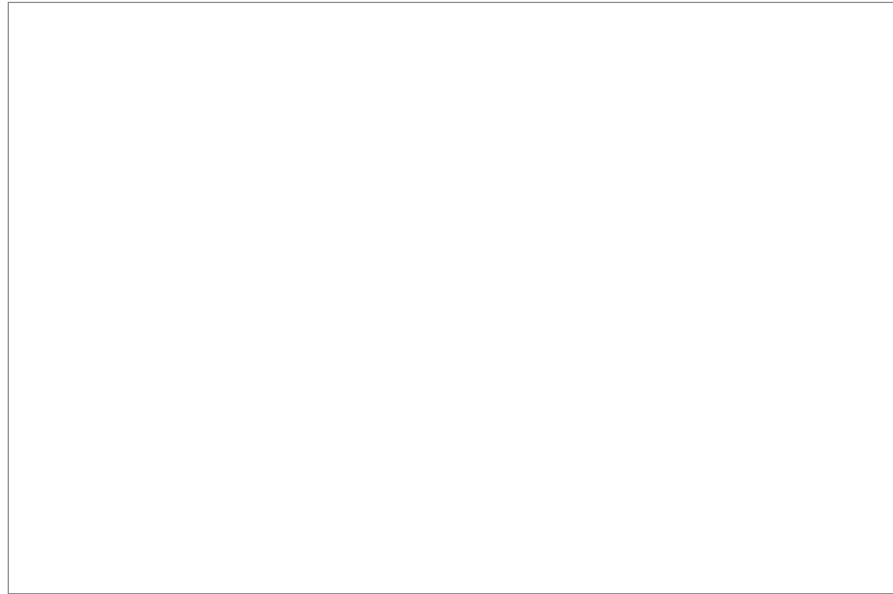
Лесна со гранична статистичка значајност имаше регистрираната разлика во ЛК крајносистолен волумен и ежекциона фракција во мир кои беа пониски кај

пациентите со СЛЕ. Но ROC кривите за сите ЛК-морни функционални параметри покажаа отсуство на статистички значајна предиктивност (Графикон 20). Сепак, она што е за одбележување е фактот дека константно се следи изостанок на контрактилна резерва [ $\Delta$  ЕФ (ЕФс-ЕФр)].

Кај оваа субпопулација на пациенти која не покажа статистички значајна разлика во скоро ниту едно од обележјата, патолошкиот наод на приказ на десната комора на МПС студијата во групата СЛЕ-испитаници со нормален МПС се издвои како единствено статистички значајно обележје во униваријантна анализа (ExpB 5,850 (CI 1,681-20,354);  $p=0,005$ ). ROC кривата на деснокоморен приказ на МПС студијата покажа значаен предвидувачки капацитет за СЛЕ со површина под кривата од ,647 CI:;517-,777;  $p=0,032$ , дури и во услови на нормален МПС наод (Табела 19).



**Графикон 19. ROC крива за деснокоморниот приказ и неговата асоцираност со СЛЕ, во услови на нормален МПС СПЕКТ наод.**



**Графикон 20. ROC криви за сите левокоморни функционални параметри во услови на нормален МПС наод**

**Табела 24 Обележја асоцирани со СЛЕ, во услови на нормален МПС наод**

Варијабли	Area	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
КДВс (мл)	,470	,676	,329	,612
КСВс (мл)	,457	,539	,312	,601
СВс (мл)	,555	,439	,412	,697
ЕФ (%)	,425	,288	,285	,565
КДВр (мл)	,440	,397	,296	,584
КСВр (мл)	,384	,100	,246	,522
СВр (мл)	,491	,902	,348	,634
ЕФ (%)	,453	,503	,310	,595

## 7.6. Резултати - Дел 5: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците, постари и помлади од 45 години

Досегашната анализа опфати споредба на испитаниците со СЛЕ (вкупно 60) со контролните испитаници без СЛЕ (вкупно 60) според различни обележја од значење за атерогенеза (Дел 1, Дел 3, Дел 4), потоа споредба на СЛЕ испитаниците меѓусебно, групирани во СЛЕ испитаници со нормален МПС и со патолошки МПС Дел 2). Во овој дел од анализата, СЛЕ испитаниците се анализираат меѓусебно, групирани во две различни возрастни категории - помлади од 45 години и повозрасни од 45 години.

Во табелата број 25 се прикажани споредбените карактеристики на пациентитите следствено на оваа поделба.

**Табела 25. Споредбен приказ на ризичниот профил на популацијата на пациенти со СЛЕ од двете возрастни групи (<45 и ≥45 години)**

ОБЕЛЕЖЈЕ	вкупно бр (%)	група 1 (<45г.)	група 2 (≥45г.)	sig*/sig**	OR (95% CI) sig***
Број на пациенти	60 (100%)	27(45%)	33 (55%)	ns**	
Возраст (год.)	48,2±11,6	37,0±4,5	57,4±6,4	0,000**	
<b>РИЗИЧЕН ПРОФИЛ СПОРЕД ТРАДИЦИОНАЛНИТЕ РИЗИК ФАКТОРИ ЗА К А Б</b>					
Пушење	10 (15,7%)	6 (22%)	4 (12%)	ns**	
ХТА	30 (50%)	8 (30%)	22 (67%)	0,004/0,005**	2,375(1,236-4,563) (Група 2); 0,005
ПВБ	9 (15%)	3 (11%)	6 (18%)	ns**	
Фамилна историја	15 (25%)	2 (7,4%)	13 (39%)	0,004/0,005	4,167(1,117-15,542) (Група 2); 0,010
Менопауза	25 (60%)	0	25 (76%)	0,000**	
Дијабетес	11 (18,3%)	5 (18,5%)	6 (18%)	ns**	
Гојност (ИТМ>30)	15 (25%)	6 (22%)	9 (27%)	ns**	
ИТМ	26,4±5,8	26,3±6,5	26,2±5,6	ns**	
ХЛП	23 (38,3%)	9 (33%)	14 (42%)	ns**	
Број на ризик ф-ри	2,3±1,7	1,4±1,1	2,9±1,7	0,000/0,001	
<b>Таб.25 КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА СЛЕ</b>					
СЛЕ времетраење(год.)	16,5±8,3	10,3±4,4	21,6±7,2	0,000**	
CRP	45,5±27,3	49,6±29,1	42,2±29,7	ns**	
SLEDAI индекс	15,9±4,7	16,4±4,8	15,5±4,5	ns**	
ANAaDNA	49	20	29	ns**	1,559(,891-2,729)

	(81,7%)	(74,1%)	(88%)		(Група 2); ns
<b>Anti-PL антитела</b>	33 (55%)	17 (63%)	16 (48,5%)	ns**	1,299(,824-2,048) (Група 1); ns
<b>Lupus anticoagulasa</b>	31 (51,7%)	17 (63%)	14 (42,4%)	ns**	1,451(,907-2,319) (Група 1); ns
<b>Терапија</b>					
<b>КС+1</b>	45 (75%)	16(59%)	29(88%)		
кортико+имуносупр.	12 (20%)	6 (22%)	6 (18%)	0,020/	
кортико+антимал.	33 (55%)	10 (37%)	23 (70%)	0,039	
<b>КС+2/3/4</b>	15 (25%)	11 (41%)	4 (12%)		
кортико+политер.					
<b>КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА НА КАБ</b>					
<b>Симптоми</b>					
• асимптоматски	2 (3,3%)	2 (7,4%)	0		
• ангинозна болка	2 (3,3%)	1 (3,7%)	1 (3%)	ns**	
• атипична болка	45 (75%)	20 (74%)	25 (76%)		
• замор	11(18,3%)	4 (14.8%)	7 (21%)		
<b>ЕФ (%)</b>	61,4±5,8	62,8±6,1	59,5±4,9	ns**	

Легенда: Anti FL АВ- антифосфолипидни антитела; ANAaDNA- антитела; ИТМ-индекс на телесна маса; ЦРП-Ц реактивен протеин; ЕФ-истисна фракција; ХТА-артериска хипертензија; ХЛП-хиперлипопротеинемија; МИ-миокарден инфаркт; ПВБ-периферна васкуларна болест; ПКИ-перкутана коронарна интервенција; SLEDAI-индекс на активност на болеста; OR-odds ratio; CI-confidence interval (интервал на доверба);

Само значајноста <0,05 е изразена во број;

\*\*значајноста е изразена одредена со параметарски и не-параметарски тестови;

\*\*\*значајност на OR (Mantel Haenszel OR estimate)

Споредуваните групи пред се сигнификантно се разликуваа според возраста-средната возраст во помладата група изнесуваше 37,0±4,5 години, а во повозрасната група - 57,4±6,4 години (p<0.000).

Што се однесува пак до ризициот профил за КАБ на повозрасните, наспроти помладите СЛЕ испитаници (Табела 25), како што беше очекувано, повозрасните СЛЕ пациенти освен што беа повозрасни, покажаа потежок ризичен профил: со сигнификантно повисок процент на пациенти со ХТА (p<0,004/0,005\*\*) и со 2,3 OR за хипертензија, со позитивна за КАБ фамилна историја (p<0,004/0,005\*\*) и со 4,1 OR за фамилна историја на КВБ, со менопауза (p<0,000). Несигнификантно, но почесто имаа и ПАБ, дислипидемија и гојност. Дополнително, повозрасните СЛЕ испитаници имаа сигнификантно поголем број ризик фактори за КАБ споредено со помладите субјекти (p<0,000/0,001).

По однос на клиничката презентација на СЛЕ (Таб.25) – двете групи сигнификантно се разликуваа според времетраењето на СЛЕ- повозрасните СЛЕ

испитаници очекувано имаа и сигнификантно подолготраење на основната болест. Групите несигнификантно се разликуваа според високиот СЛЕДАИ скор, кој инаку беше висок во двете подгрупи СЛЕ испитаници, според високите вредности на всЦРП, високата имуношка активност на болеста и во двете групи (висок процент на испитаници од двете групи со позитивни аДНА, АНА, особено помладата подгрупа), според присутната прокоагулантна тенденција (половина и повеќе пациенти со високи АФЛ антитета, ЛА). Но, меѓу групите помлади и повозрасни СЛЕ испитаници не беше докажана сигнификантна различност по однос на сите наведени параметри кои инаку важат за СЛЕ-специфични ризик фактори за атерогенеза. Споредуваните групи сигнификантно се разликуваа и според терапевтскиот пристап - дури 41% од помлади СЛЕ пациенти беа лекувани со полимодалитетна терапија (КС+2/3/4 анти СЛЕ медикаменти), наспроти 12% кај повозрасните СЛЕ испитаници, или , повозрасните СЛЕ испитаници почесто беа третирани со мономодалитетна терапија КС+1 (88% наспроти 59% помлади СЛЕ) ( $p < 0,020/0,039$ ).

Атипична симптоматологија за КАБ доминираше во двете групи испитаници, со подеднакава застапеност и во групата помлади и повозрасни СЛЕ испитаници (ns). Заморот е присутен кај двете групи испитаници, почесто кај повозрасните (Таб.25).

Добиените наоди беа дополнително потврдени и со непараметарски тестови (Mann-Whitney U, Kolmogorov-Smirnov, Independent samples median test, Independent samples Moses test), поради релативно малиот примерок и голема варијанса на најголем дел од континуираните обележја, што резултираше со висока стандардна варијација, иако не забележавме разлики меѓу средната вредност и медијаната за претходно споменатите обележја.

**Табела 26. Корелации на возраста (изразени како возрасни групи) со ризик факторите**

Возрасна група ½	СЛЕ времетраење	CRP	ХТА	Фамилна историја	Менопауза	Број на РФ	Поли-терапија
Correl. (r)	,369**	,367**	,369**	,367**	,764**	,400	-,393**
Signif. (p)	,004	,004	,004	,004	,000	,002	,002
Df	60	60	60	60	60	60	60

Значајна позитивна корелација, со ниво на значајност од 0,01, беше забележана за пациентите над 45 години со времетраењето на болеста, CRP нивото, присуството на артериска хипертензија, фамилна историја на КВБ, менопауза и поголем број на КВБ ризик фактори, а негативна корелација со комбинираната тројна болест-модифицирачка терапија (Табела 26).

**Табела 27. Споредбен приказ на карактеристиките на МПС наодот во популацијата на пациенти со СЛЕ од двете возрастни групи (<45 и ≥45 години)**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО (100%)	ГРУПА 1 (<45г)	ГРУПА 2 (≥45г)	sig**
<b>БР И ПРОЦЕНТ</b>	60 (100%)	27 (45%)	33 (55%)	ns**
<b>МПС – МИОКАРДЕН ПЕРФУЗИОНЕН НАОД</b>				
<b>МПС СПЕКТ</b>				
• нормален	33 (55%)	15 (55,6%)	18 (54,5%)	ns**
• патолошки	27 (45%)	12 (44,4%)	15 (45,5%)	
Екстензивност на перфузиони дефекти				
• ЛАД (%)	9,8±5,6	9,8±3,2	9,8±7,1	ns
• РЦА (%)	1,9±3,8*	0	3,5±4,6*	ns
• Цх (%) *vs ЛАД (%)	0,7±1,9* *p<0.0001	0,5±1,7* *p<0.0001	0,9±1,9* *p<0.0001	ns
Тежина на перфузиони дефекти	34	13	21	
• лесна	24(71%)	10(77%)	14(67%)	
• умерена	9(26.5%)	3(23%)	6(29%)	ns
• тешка	1 (3%)	0	1(4%)	
Реверзибилност на перфузиони дефекти	34	13	21	ns
• реверзибилни	27(71%)	11(85%)	16(76%)	
• фиксни	5(15%)	2(15%)	3(14%)	
• дифузна нехомогеност	2(6%)	0	2(10%)	
<b>ВАСКУЛАРНА ТЕРИТОРИЈА</b>				ns**
• LAD	27 17 (63%)	12 10 (83%)	15 7 (47%)	
• RCA				
• LAD+CX	5 (18,5%)	1 (8,3%)	4 (27%)	
• LAD+RCA	3 (11,1%) 2 (7,4%)	1 (8,3%) 0	2 (13%) 2 (13%)	
<b>LAD ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)</b>	4,4±6,2	4,4±5,4	4,4±6,8	ns**

<b>LAD ТЕЖИНА НА ДЕФЕКТ (ВКУПНО ДЕФЕКТИ 23)</b> • лесна • умерена • тешка	23 16 (70%) 6 (26%) 1 (4%)	12 9 (75%) 3 (25%) 0	11 7 (64%) 3 (27%) 1 (9%)	ns**
<b>LAD РЕВЕРЗИБИЛНОСТ</b> • реверзибилен • фиксен	23 18 (78%) 5 (22%)	12 10 (83%) 2 (17%)	11 8 (73%) 3 (27%)	ns**
<b>RCA ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)</b>	0,9±2,7	0	1,6±3,5	0,023/0,021
<b>RCA ТЕЖИНА НА ДЕФЕКТ (ВКУПНО ДЕФЕКТИ 8)</b> • лесна • умерена	8 6 (75%) 2 (25%)	0 0	8 6 (75%) 2 (25%)	0,023/0,007
<b>RCA РЕВЕРЗИБИЛНОСТ</b> • реверзибилен • дифузна нехомогеност	8 6 (75%) 2 (25%)	0 0	8 6 (75%) 2 (25%)	0,023/0,007
<b>CX ЕКСТЕНЗИВНОСТ</b>	0,3±1,3	0,2±1,1	0,4±1,4	ns**
<b>CX ТЕЖИНА НА ДЕФЕКТ (ВКУПНО ДЕФЕКТИ 3)</b> • лесна • умерена	3 2 (67%) 1 (33%)	1 1 (100%) 0	2 1 (50%) 1 (50%)	ns**
<b>CX РЕВЕРЗИБИЛНОСТ</b> • реверзибилен	3 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	ns**
<b>ВАСКУЛАРНА ТЕРИТОРИЈА</b> • LAD • RCA • LAD+CX • LAD+RCA	27 17 (63%) 5 (18,5%) 3 (11,1%) 2 (7,4%)	12 10 (83%) 1 (8,3%) 1 (8,3%) 0	15 7 (47%) 4 (27%) 2 (13%) 2 (13%)	ns**
<b>ССС</b>	1,3±2,0/3,1±2,2	0,9±1,2?	1,6±2,5?	ns**
<b>СРС</b>	0,3±1,1/0,6±1,5	0,1±0,4?	0,4±1,4?	ns**
<b>СДС</b>	1,1±1,7/2,6±2,1	0,8±1,2?	1,3±2,1?	ns**
<b>ДК</b>	26 (43,3%)	12 (44%)	14 (42%)	ns**



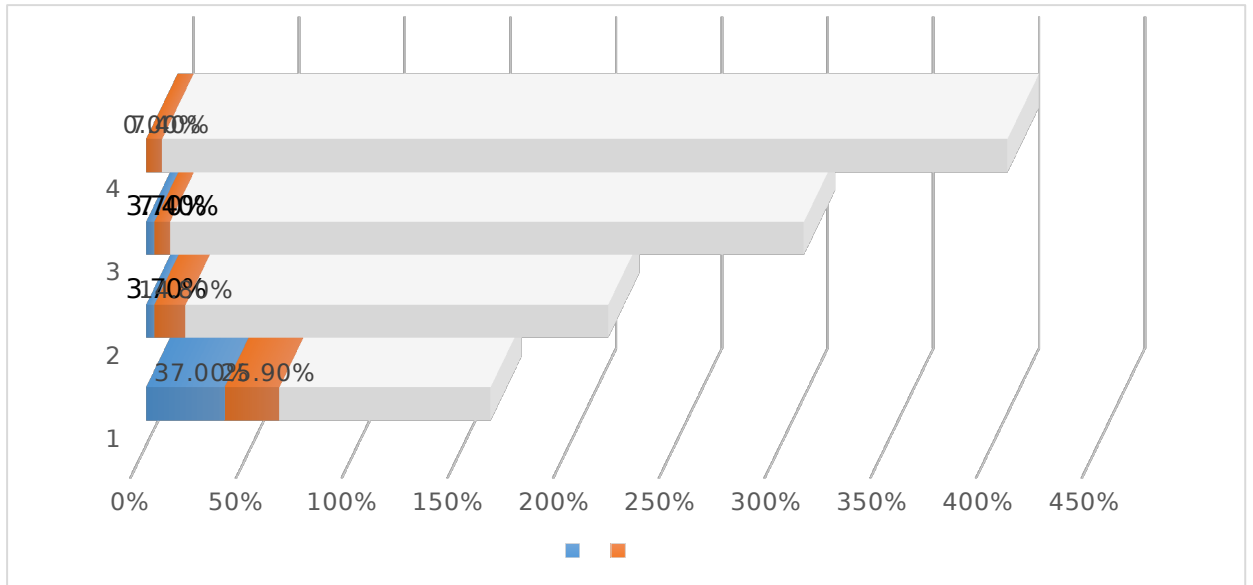
<b>ЛЕВОКОМОРСКИ ФУНКЦИОНАЛАНИ ПАРАМЕТРИ</b>				
<b>ТИД</b>	1,060,16	1,03±0,15	1,09±0,18	ns**
<b>КСВс(ml)</b>	24,6±12,2	29,5±11,8	20,5±11,2	0,004/0,002
<b>КДВс(ml)</b>	83,6±26,2	95,0±24,7	74,3±23,9	0,002/0,001
<b>СВс(ml)</b>	59,1±16,1	65,6±14,9	53,8±15,2	0,004/0,003
<b>ЕФс(%)</b>	68±6	68±5	69±6	ns**
<b>КСВр(ml)</b>	23,1±13,4	28,3±12,7	18,8±12,5	0,006/0,001
<b>КДВр(ml)</b>	79,1±28,5	92,1±24,3	68,1±27,3	0,001/0,001
<b>СВр(ml)</b>	56,1±19,3	64,0±16,6	49,3±18,9	0,003/0,005
<b>ЕФр(%)</b>	69±8	70±9	69±8	ns**

Легенда: <sup>1</sup>екстензивност на перфузиониот дефект изразен во % од вкупната лево коморна мускулна маса; МПС СПЕКТ-миокардна перфузиона сцинтиграфија со "single photon emission computed tomography"; ДК-десна комора; ССС-сумиран стрес скор; СРС-сумиран рест скор; СДС-сумиран скор на разлика; ТИД-транзитрна исхемична дилатација; КДВ-крајнодијастолен волумен; КСВ-крајно систолен волумен; СВ-ударен волумен; ЕФ-ежекциона фракција

\*значајност на ниво од 0,05 е прикажана како број

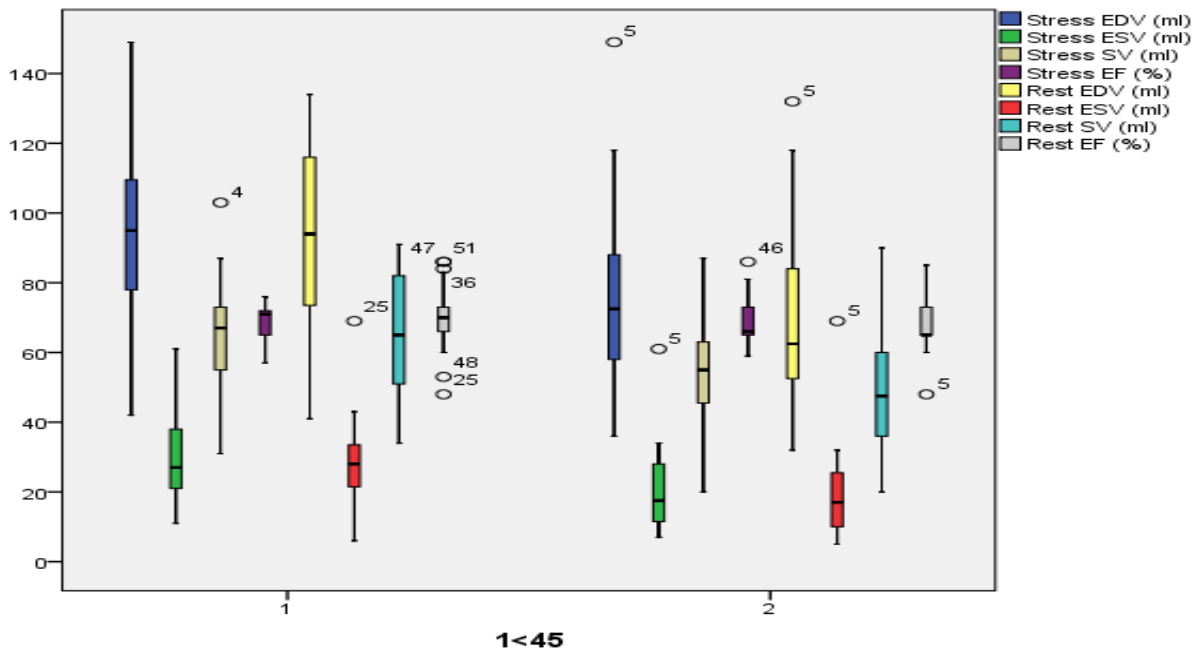
\*\*значајност одредена со и со параметарски и со непараметарски тестови

Според МПС наодот (Таб.27), поточно по однос на преваленцата на патолошки МПС наоди, двете групи испитаници, СЛЕ-помлади и повозрасни од 45 години сигнификатно не се разликуваа - процентот на СЛЕ испитаници со патолошки МПС е висок и речиси еднаков во деветте групи, независно од возраста (44,4% помлади, 45,5% повозрасни). Во однос на карактеристиките на миокардните перфузиони абнормалности, МПС прикажа речиси идентични белези на миокардните перфузиони нарушувања по однос на тежината и реверзибилноста на перфузионите абнормалности, било да ги разгледувавме по групите (вкупно СЛЕ со патолошки МПС; помлади и постари СЛЕ со патолошки МПС) или по васкуларни територии- во двете групи доминираше лесен тип на стрес - индуцирана исхемија (реверзибилна), но кај една третина од пациентите во двете групи најдовме и умерена исхемија со фиксен тип на промена, почесто кај постарите СЛЕ испитаници. Кај младите СЛЕ испитаници доминантно стануваше збор за едносадовна болест, со засегање на ЛАД, додека кај повозрасните покрај најчесто афектираната ЛАД, беше регистрирано засегање и на другите две артерии, и тоа како двосадовна болест. Сите наведени промени статистички не беа сигнификантни- единствена значајна разлика беше регистрирана во РЦА васкуларизираната територија, каде перфузиони дефекти беа регистрирани само кај СЛЕ пациентите на возраст над 45 години (Табела 27 и Графикон 21). Тоа го потврди и параметарот екстензивност на исхемија (процент на ЛВ миокардна маса во исхемија) и сумираните скорови: Според двата последни параметри СЛЕ пациентите беа оквалификувани како пациенти со низок до умерен ризик од васкуларни настани(173, 184)



Легенда: серија 1: СЛЕ пациенти помлади од 45 години; серија 2: СЛЕ пациенти над 45 години; 1-ЛАД васкуларна територија; 2-РЦА васкуларна територија; 3-ЛАД+Цх васкуларна територија; 4-ЛАД+РЦА васкуларна територија

**Графикон 21. Дистрибуција на перфузионите дефекти долж васкуларните територии кај пациентите од двете возрасни групи**



**Графикон 22. Лево-коморни функционални параметри во мир и по напор, кај пациентите од двете возрасни групи**

Во поглед на лево-коморните (ЛК) функционални параметри добивме многу интересни резултати. Имено, пациентите од Група 1 имаа значително повисоки вредности за крајно-дијастолниот, крајно-систолниот и ударниот волумен во мир и

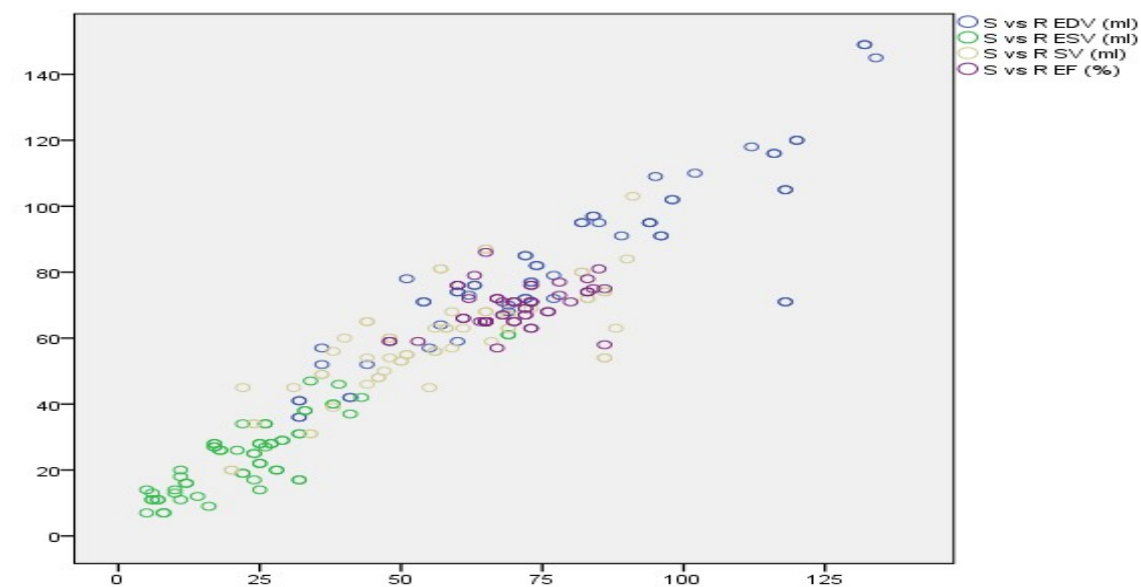
по напор, споредено со пациентите во Група 2, иако не беа забележани разлики во истисната фракција, која беше очувана во двете групи (Табела 27 и Графикон 22).

Досега дискутираната дијастолна и почетна систолна се асоцирани со возраст, времетраење на болеста, кога СЛЕ со своите ефекти на ткивно оштетување, ХТА, волуменското оптоварување и други фактори и механизми почесто причинуваат замор, видливост на зголемена ДК,

**Табела 28. Корелации на возрастните групи со миокардните ЛК функционални параметри**

Возрасна група 1/2	КДВс	КСВс	СВс	ЕФс	КДВр	КСВр	СВр	ЕФр
Correlation Coefficient	-,428)**	-,400)**	-,387)**	-,048)	-,453)**	-,434)**	-,372)**	-,115)
Sig. (2-tailed)	,001	,002	,002	,715	,000	,001	,004	,386
df	60	60	60	60	60	60	60	60

Во однос на обележјата генерирани од МПС студијата, високо значајна негативна корелација беше забележана за лево-коморните волуменски обележја, со ниво на значајност од 0,01 (Табела 28 и Графикон 23).



**Графикон 23. Scatter plot-Преглед на корелации меѓу ЛК функционални параметри**

**Табела 29. Асоцираност меѓу СЛЕ терапијата, МПС наодот и возрасната група**

Обележје	Вкупно (100%)	Група 1 (<45г)	Група 2 (≥45г)	Chi square Sig	Binary logistic regression
МПС СПЕКТ нормален наод	33	15	18		Beta
• кортико+имуносупресив	8 (24,2%)	4 (27%)	4 (22%)	0,000	Beta:-1,313 Sig 0,024 ExpB,269 (,086-,841)
• кортико+антимал.	15 (45,5%)	1 (7%)	14 (78%)		
• кортико+политерапија	10 (30,3%)	10 (67%)	0		
МПС СПЕКТ патолошки наод	27	12	15		
• кортико+имуносупресив	4 (14,8%)	2 (17%)	2 (13%)	ns	Ns
• кортико+антимал.	18 (66,7%)	9 (75%)	9 (60%)		
• кортико+политерапија	5 (18,5%)	1 (8%)	4 (27%)		

Легенда: OR-odds ratio; CI-confidence interval (интервал на доверба); МПС СПЕКТ- миокардна перфузиона сцинтиграфија со “single photon emission computed tomography”

Статистички значајна разлика меѓу пациентите од двете возрасни групи беше забележана во терапевтскиот пристап кај пациентите со нормален МПС наод ( $p > 0,000$ ). Имено, ниту еден пациент од групата над 45 години не беше на мултимодалитетна терапија, но затоа 78% биле на терапија со КС + антимальарик – литературните соопштенија го подржуваат ставот дека терапијата со антимальарици има бројни позитивни ефекти со атеропротективен карактер. Помлади СЛЕ пациенти мошне често пак биле лекувани со мултимодалитетна терапија – 67%, што исто така во литературата е препознаено како атеропротективен тип на терапија. За разлика од нив кај СЛЕ пациентите со патолошки перфузионен наод не беше забележана статистички значајна разлика во терапевтскиот пристап, но само 27% од повозрасните и само 8% од помладите СЛЕ испитаници биле на мултимодалитетна терапија, што е исклучително неагресивен пристап во лекувањето кој навистина може да партиципира во атерогензата кај СЛЕ. Помладите СЛЕ испитаници меѓутоа почесто беа заштитени со терапија со антимальарик. (Табела 29), со што донекаде е постигнат атеропротективен ефект од терапијата. Потребни се поголеми проспективни студии за пообјективно проценување на балансот меѓу проатерогените и атеропротективните терапевтски протоколи при СЛЕ.

**Табела 30. Униваријантни обележја поврзани со возрастните групи на СЛЕ пациентите**

Обележје	sig	Beta	OR/CI (95%)	Патол. МПС sig	Beta	OR/CI (95%)	Норм МПС sig	beta	OR/CI (95%)
Времетр. (г)	0,00 0	,684							
SLEDAI индекс	0,04 7	-,257		0,009	-,494				
ХТА	0,00 5	1,55 8	4,7 (1,5-14,2)	0,007	2,485	12,0 (1,9-73,9)			
ФО за КВБ	0,01 0	2,09 5	8,1 (1,6-40,2)						
Бр. на РФ	0,00 0	,459							
RCA extent	0,02 3	,294							
Комб. терапијанс							0,024	- 1,313	,269 (,08-,84)
КДВс (ml)	0,00 2	-,396					0,001	-,569	
КСВс (ml)	0,00 4	-,370					0,004	-,484	
СВс (ml)	0,00 4	-,370					0,000	-,582	
КДВр (ml)	0,00 1	-,425					0,000	-,592	
КСВр (ml)	0,00 6	-,357					0,013	-,434	
СВр (ml)	0,00 3	-,383					0,001	-,573	

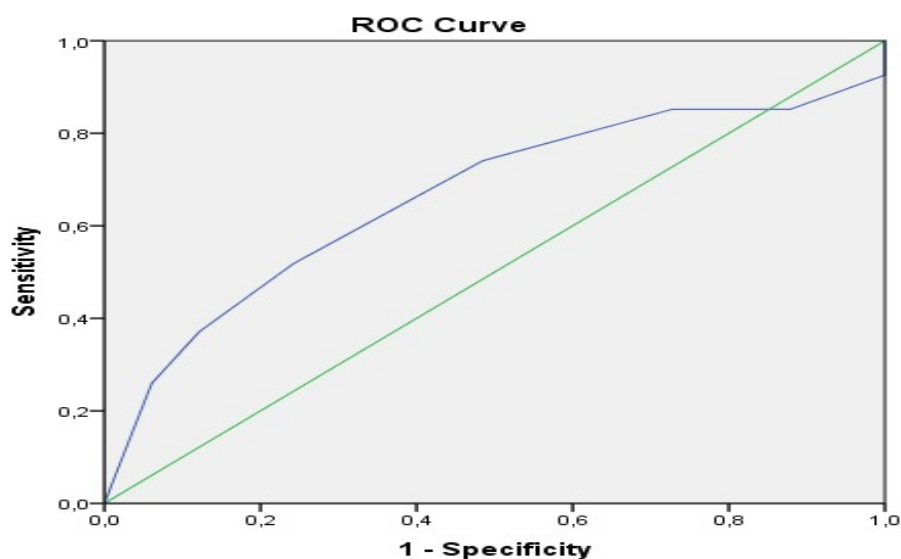
Легенда: ХТА-артериска хипертензија; ФО-фамилна оптовареност за кардиоваскуларна болест; РЦА extent- опсежност на дефект долж десна коронарна артерија;

Како униваријантни обележја поврзани со групата на возраст над 45 години се издвоија артериската хипертензија, фамилната оптовареност за КВБ, поголемиот број на ризик фактори и екстензивноста на перфузиониот испад долж РЦА васкуларизираната територија. Спротивно, одлика на пациентите под 45 години беа: повисокиот SLEDAI индекс, и повисоките ЛК волумени во услови на мир и по напор. Кога како коваријанта го вклучивме наодот од МПС СПЕКТ студијата, дополнително се издвоија одредени обележја и тоа: ХТА и SLEDAI индексот кај пациентите со патолошки МПС наод, додека лево-коморните волумени значајноста ја потврдија кај пациентите со нормален МПС наод. Терапевтскиот третман во смисол на тројна болест-модифицирачка терапија, исто така се издвои само како униваријантен предиктор кај пациентите со нормален МПС наод (Табела 30).

Со помош на Multivariate Binary Logistic Regression Model: Backward Stepwise (Conditional) моделот беше креиран модел за предвидување со chi square 43,288, sig 0,000, со процент на точно предвидување од 83,1%, од еднаесет униваријантни предиктори: SLEDAI индекс, Тераписка категорија, Број на КВБ ризик фактори, ХТА, фамилна историја, КДВ, КСВ и СВ во стрес и рест услови, со што беа идентификувани пет независни предиктори: повисок SLEDAI индекс во Група 1 ( $p=0,019$ ), кортико+двојна комбинирана терапија ( $p=0,003$ ), повисок КДВ во стрес услови ( $p=0,024$ ), и артериска хипертензија ( $p=0,004$ ) и фамилна историја ( $p=0,054$ ) во Група 2 ( $\geq 45$ г) (Табела 31).

**Табела 31. Независни предиктори поврзани со возрастните групи на СЛЕ пациентите**

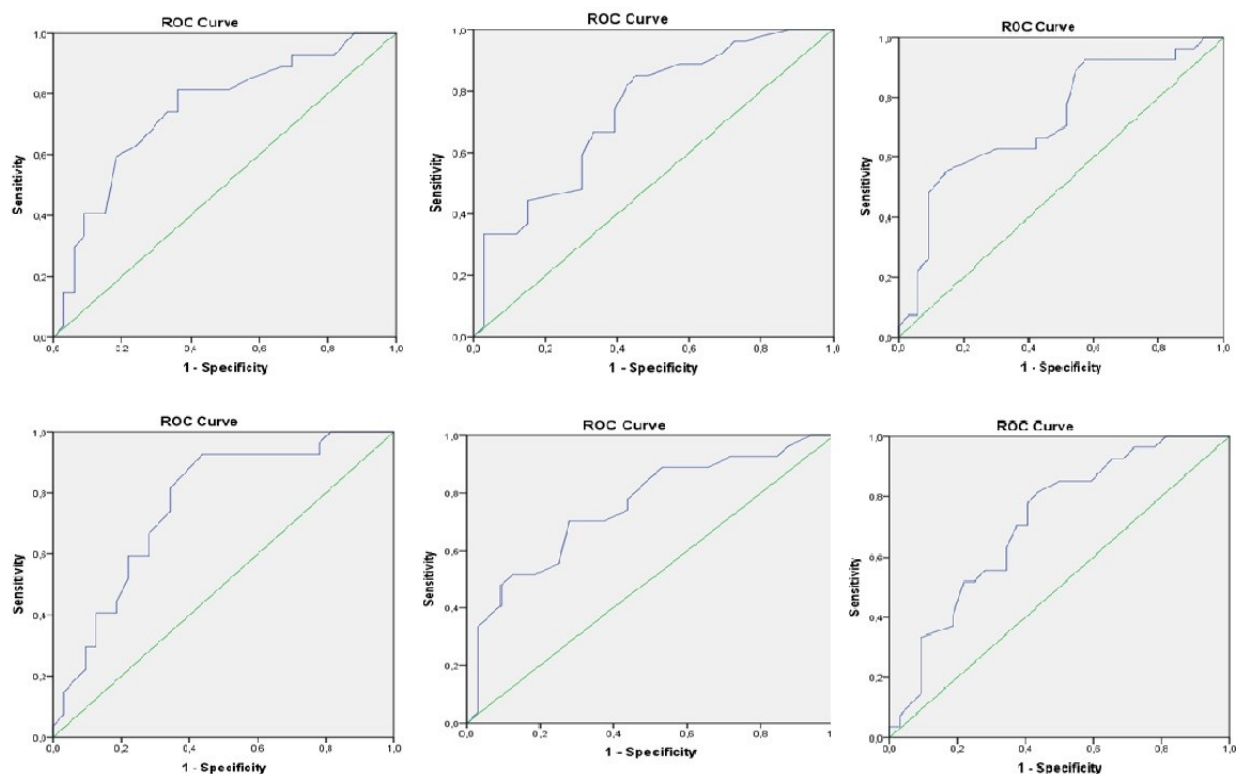
Чекор 7 <sup>a</sup>		B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. за EXP(B)	
						Долна	Горна
	SLEDAI индекс	-,700)	5,493	,019	,496	,276	,892
	Тер катег	-3,646)	8,722	,003	,026	,002	,293
	ХТА	3,340	8,448	,004	28,223	2,968	268,421
	Фамилна историја	2,328	3,708	,054	10,253	,959	109,589
	КДВс	-,056)	5,074	,024	,946	,901	,993
	Константа	11,449	7,577	,006	93796,733		



**Графикон 24. ROC крива за SLEDAI индекс и Група 1 СЛЕ пациенти**

Како што е прикажано, ROC кривата на SLEDAI индексот има значаен предвидувачки капацитет со површина под кривата од ,663 ( $p=0,031$ ), и 95% CI од ,519-,807.

Истата висока статистичка предвидувачка моќ беше демонстрирана за сите ЛК волумени (Графикон 6).

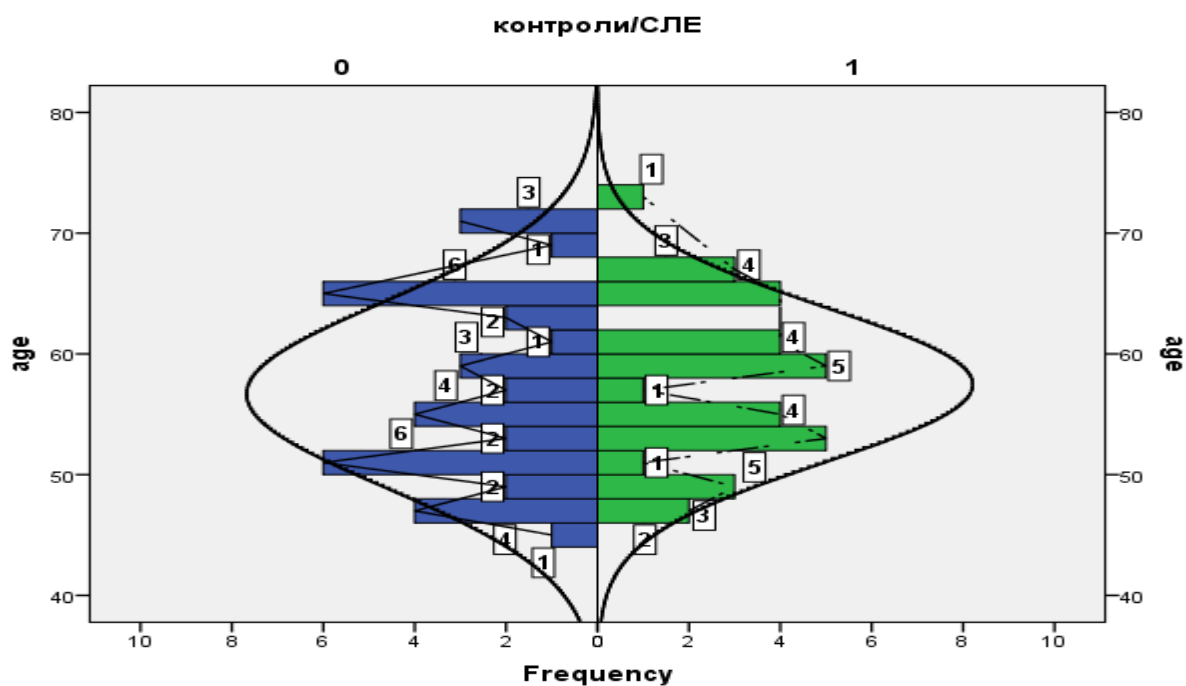


**Графикон 25. ROC крива за ЛК крајно-дијастолни, крајно-систоли и ударни волумени и Група 1 СЛЕ пациенти**

Како што е прикажано, ROC кривите за ЛК-те крајно-дијастолни, крајно-систоли и ударни волумени во стрес и релакс услови се, како што следи: КДВс, површина под крива ,748 ( $p=0,001$ ), и 95% CI од ,622-,874; КСВс, површина под крива ,732 ( $p=0,002$ ), и 95% CI од ,605-,858; СВс, површина под крива ,724 ( $p=0,003$ ), и 95% CI од ,593-,856; КДВр, површина под крива ,762 ( $p=0,001$ ), и 95% CI од ,639-,886; КСВр, површина под крива ,751 ( $p=0,001$ ), и 95% CI од ,625-,878; СВр, површина под крива ,715 ( $p=0,005$ ), и 95% CI од ,585-,846.

### 7.7. Резултати - Дел 6: Споредба на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со контролните испитаници, постари од 45 години.

Испитуваната популација ја сочинуваа 70 испитаници, рамномерно распоредени во испитувана група која ја сочинуваа 33/70 или 47% СЛЕ испитаници и 37/70 или 62% контролни испитаници (без СЛЕ), двете групи повозрасни од 45 години ( $p=ns$ ). Во однос на возраста забележлива е мултимодална дистрибуција на испитаниците како меѓу пациентите со СЛЕ така и во контролната група. Средната возраст беше  $56,9 \pm 7,1$ , со распон од 42 години (46 до 72 години, распон 27, медиана 56, модална вредност 53) (Графикон 26).



**Графикон 26. Дистрибуција на испитаниците од контролната и СЛЕ испитуваната група (сите над 45 години) според возраста**

Со цел проценка на независното влијание на оптовареноста на пациентите со СЛЕ како нов и специфичен ризик фактор за атерогенеза, контролната група ја сочинуваа пациентите „match-увани“ или спарувани со пациентите со СЛЕ по обележјата или ризик факторите за КАБ, но без присуство на СЛЕ. Анализата на



ризичниот профил за КАБ на испитаниците општо и во двете групи во нашата студија е претставена на Табела 32. Споредбените резултати меѓу групите покажуваат дека контролната група и групата со СЛЕ-испитаници, статистички не се разликуваа сигнификантно ниту според полот и возраста, ниту според ризичниот профил за КАБ, согласно присуството на традиционалните ризик фактори за коронарна болест, освен во однос на фамилната оптовареност за КАБ која беше 3,3 пати повисока кај пациентите со СЛЕ (Табела 32).

**Табела 32. Збирни и споредбени карактеристики на испитуваната популација на возраст над 45 години според ризичниот профил**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО БР (%) 70/120 (58%)	КОНТРОЛА 37/60(62%)	СЛЕ 33/60(55%)	sig*
Возраст	56,9±7,1	56,6±7,7	57,4±6,4	ns
ИТМ	26,9±4,5	26,52±3,46	26,43±5,86	ns
Гојни (ИТМ ≥30)	21 (20%)	12 (32%)	9 (27%)	ns
ХТА	43 (61%)	21 (57%)	22 (67%)	ns
ПВБ	15 (21%)	9 (24%)	6 (18%)	ns
ДМ	18 (26%)	12 (32%)	6 (18%)	ns
ХЛП	35 (50%)	21 (57%)	14 (42%)	ns
Пушење	9 (13%)	5 (13,5%)	4 (12%)	ns
Фамилна оптовареност	19 (27%)	6 (16%)	13 (39%)	0,028; OR 3,358 CI (1,097-10,281); p=0,034
Менопауза	48 (69%)	23 (62%)	25 (76%)	ns OR 2
Број на РФ	3,0±1,6	3,1±1,5	2,9±1,7	ns

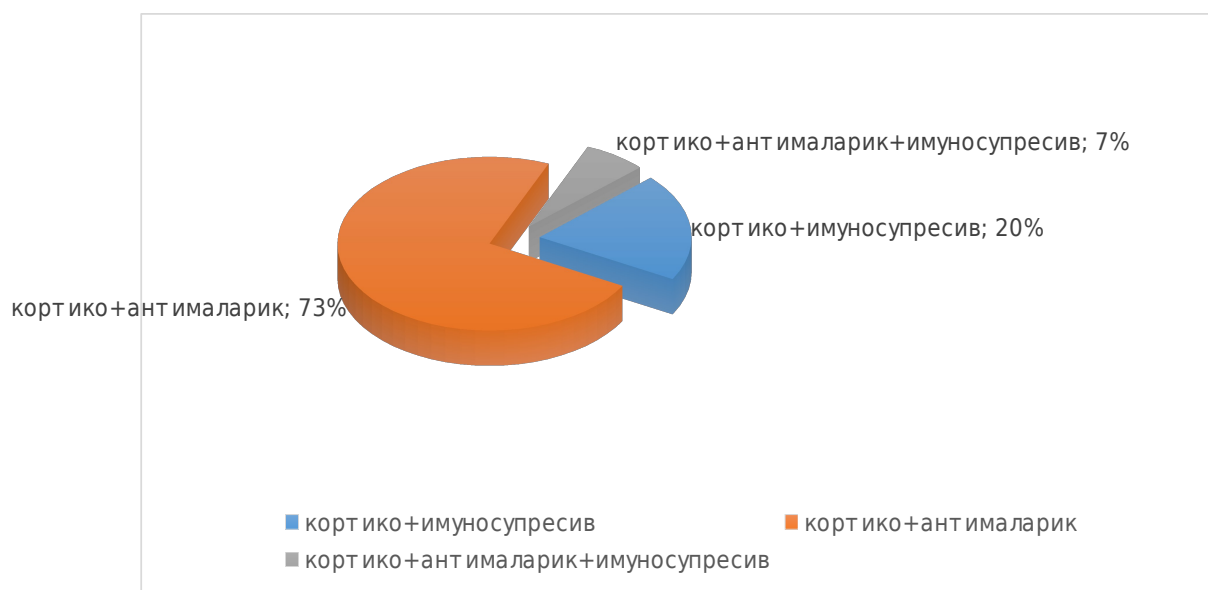
Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; ИТМ-индекс на телесна маса; ХТА-артеријска хипертензија; ПВБ- периферна васкуларна болест; ДМ-дијабетес мелитус; ХЛП-хиперлипидемија; РФ-ризик фактор; EF-ежектиска фракција  
Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

**Табела 33. Карактеристики на болеста кај СЛЕ испитаниците, на возраст над 45 години**

Обележје	вредност
Траење на СЛЕ	21,6±7,2
SLEDAI индекс	15,5±4,5
CRP	42,2±25,7
ANA/ aDNA позитивни	29/33 (88%)
АНТИФОСФОЛИПИДНИ ПОЗИТИВНИ	A/T 16/33 (48,5%)
LUPUS anticoagulasa позитивни	14/33 (42%)
<b>СЛЕ ТЕРАПИЈА</b>	
<b>КОРТИКО+1(монотерапија)</b>	<b>29/33 (88%)</b>
кортико+имуносупресив	6/33 (18%)
кортико+антималарик	23/33 (70%)
<b>КОРТИКО+2/3 (политерапија)</b>	<b>4 (12 %)</b>
кортико+антималарик+имуносупресив	

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; CRP-Ц реактивен протеин; SLEDAI-индекс на активноста на болеста  
Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти



**Графикон 26. Дистрибуција на пациентите со СЛЕ според специфичната терапија која ја примаат**

Мнозинството на пациентите беа на двојна терапија, дури 85%, а само 15% од пациентите на тројна СЛЕ терапија ( $p < 0,000$ ) со непараметарски Chi square test (Табела 33, Графикон 26)

Во однос на клиничката презентација кај испитаниците од двете групи доминираше атипичната градна болка како симптом, но со подеднаква честота и кај

пациентите со СЛЕ и кај испитаниците без СЛЕ, значајно почесто од останатите форми на клиничка презентација ( $p=0,004$ ,  $p=0,002$  со Mann Whitney U test). Како и во досегашните анализи, повторно високозастапен нетипичен симптом за КАБ кај СЛЕ испитаниците беше – заморот, присутен кај 20% од СЛЕ испитаници (Табела 34).

**Табела 34. Збирни и споредбени карактеристики на испитуваната популација според клиничката презентација за КАБ**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО БР (%) 70/120 (58%)	КОНТРОЛА 37/60 (62%)	СЛЕ 33/60 (55%)	sig*
<b>СИМПТОМИ</b>				
• асимптоматски	5 (7,1%)	5 (13,5%)	0	0,004 0,002**
• ангинозна болка	5 (7,1%)	4 (11%)	1 (3%)	
• атипична градна болка	51 (72,9%)	26 (70%)	23 (70%)	
• диспнеја	2 (2,9%)	2 (5,5%)	2 (6%)	
• замор	7 (10%)	0	7 (21%)	

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; МИ-миокарден инфаркт; ПКИ-перкутана коронарна интервенција; СК- селективна коронарографија

Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

\*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана

**Табела 35. Споредбени карактеристики на наодот од МПС испитувањето во групите СЛЕ испитаници и контролни испитаници, со возраст над 45 години**

ВАРИЈАБЛА	ВКУПНО	КОНТРОЛА	СЛЕ	sig*sig**
БРОЈ (%)	70 (58%)	37 (62%)	33 (55%)	ns**
<b>МПС – КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПЕРФУЗИОНИОТ НАОД</b>				
<b>МПС СПЕКТ</b>				
• нормален	40 (57,1%)	22 (59,5%)	18 (54,5%)	ns**
• патолошки	30 (42,9%)	15 (40,5%)	15 (45,5%)	
<b>ТЕЖИНА НА ИСХЕМИЈАТА</b> (вкупно 40 дефекти)	40	19	21	
• лесна	24 (60%)	10 (53%)	14 (66,7%)	
• умерена	14 (35%)	8 (42%)	6 (28,6%)	
• тешка	2 (5%)	1 (5%)	1 (4,7%)	
<b>РЕВЕРЗИБИЛНОСТ НА ИСХЕМИЈАТА</b> (вкупно дефекти 40)	40	19	21	
• реверзибилни	34 (85%)	18 (95%)	16 (76,2%)	ns**
• фиксни дефекти	6 (15%)	1 (5%)	5 (23,8%)	

LAD ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	4,3±6,8	4,2±6,9	4,4±6,8	ns**
LAD ТЕЖИНА НА ДЕФЕКТ (вкупно дефекти 24/40 или 60%)	24	13	11	ns**
• лесна	13 (54,2%)	6 (46,2%)	7 (63,6%)	
• умерена	9 (37,5%)	6 (46,2%)	3 (27,3)	
• тешка	2 (8,3%)	1 (7,7%)	1 (9%)	
LAD РЕВЕРЗИБИЛНОСТ	24	13	11	ns**
• реверзибилен	20 (83,3%)	12 (92,3%)	8 (72,7%)	
• фиксен	4 (16,7%)	1 (7,7%)	3 (27,3%)	
RCA ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	1,6±3,5	1,3±3,2	1,9±3,8	ns**
RCA ТЕЖИНА (вкупно дефекти 14/40 или 35%)	14	6	8	ns**
• лесна	10 (71,4%)	4 (66,7%)	6 (75%)	
• умерена	4 (28,6%)	2 (33,3%)	2 (25%)	
RCA РЕВЕРЗИБИЛНОСТ	14	6	8	ns**
• реверзибилен	12 (85,7%)	6 (100%)	6 (75%)	
• фиксен	2 (14,3%)	0	2 (25%)	
CX ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	0,2±1,0	0	0,4±1,4	ns**
CX ТЕЖИНА (вкупно дефекти 2/40 или 5%)	2	0	2	ns**
• лесна	1 (50%)	0	1 (50%)	
• умерена	1 (50%)		1 (50%)	
CX РЕВЕРЗИБИЛНОСТ	2	0	2	ns**
• реверзибилен	2 (100%)		2 (100%)	
ССС	1,6±2,8	1,6±2,9?	1,7±2,7?	ns**
СРС	0,3±1,2	0,2±1,0?	0,4±1,4?	ns**
СДС	1,4±2,5	1,4±2,8?	1,3±2,1?	ns**
ДК	17 (24,3%)	3 (8%)	14 (42,4%)	0,001; [OR 8,351 (CI 2,127- 32,781; p=0,002)]; p=0,001**
ТИД	1,07±0,17	1,05±0,17	1,09±0,17	ns**
<b>Таб.35 МПС – ФУНКЦИОНАЛАНИ ПАРАМЕТРИ ЗА ЛЕВА КОМОРА</b>				
КСВс (ml)	24,6±12,1	28,2±11,8	20,5±11,2	0,007; 0,022**
КДВс (ml)	80,6±22,5	86,1±19,8	74,3±23,9	0,027;

				0,006**
СВс(ml)	55,8±13,7	57,6±12,2	53,8±15,2	ns**
ЕФс (%)	67,9±7,5	66,8±8,4	69,1±6,2	ns**
КСВр (ml)	24,0±12,3	28,6±10,3	18,8±12,5	0,001; 0,002
КДВр (ml)	76,8±23,2	84,3±15,7	68,1±27,3	0,003; 0,000
СВр(ml)	52,8±14,7	55,8±8,8	49,3±18,9	ns; 0,055**
ЕФр (%)	67,4±7,4	66,2±6,8	68,9±7,8	ns**

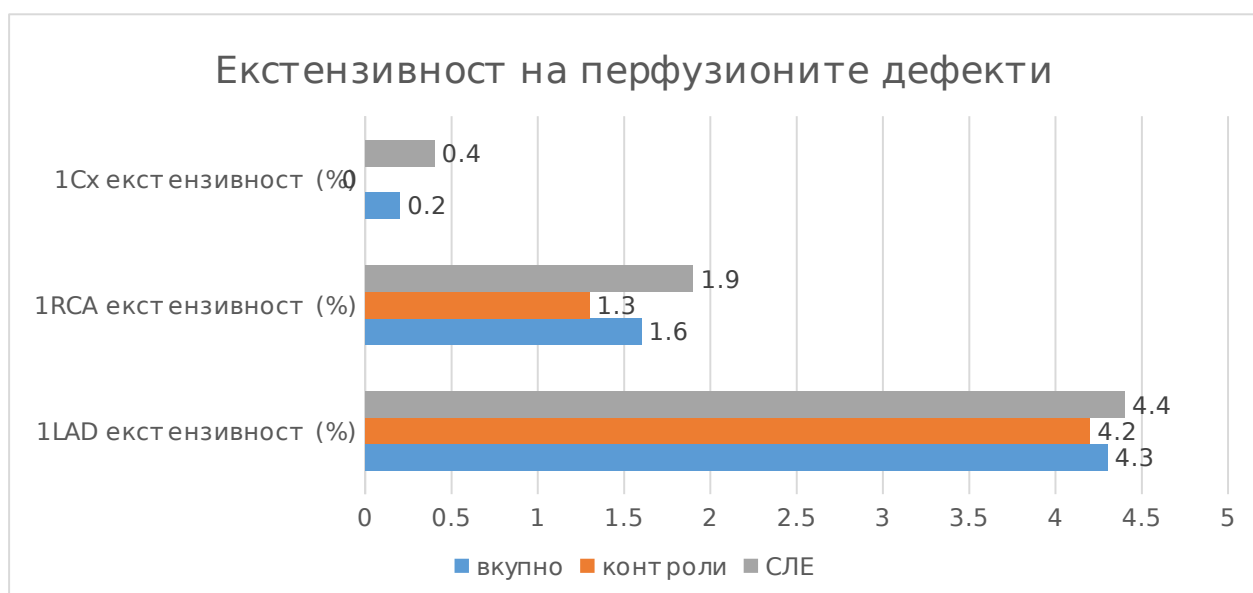
Легенда: \*екстензивност на перфузиониот дефект изразен во % од вкупната лево коморна мускулна маса; МПС СПЕКТ- миокардна перфузиона сцинтиграфија со “single photon emission computed tomography”; ССС-сумиран стрес скор; СРС-сумиран респ скор; СДС-сумиран скор на разлика; ТИД-транзиторна исхемична дилатација-; ДК-десна комора назначеност; КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција;  
\*значајност одредена со параметарски тестови;  
\*\*значајност одредена со не-параметарски тестови (Mann Whitney U test);

Карактеристиките на МПС наодот во двете групи испитаници (Табела 35) се слични и значајно не се разликуваат. Сепак, во овие две подгрупи повозрасни испитаници, за разлика од претходните споредувани групи на патолошки МПС, се чини миокардните перфузиони нарушувања се понагласени. Доминира едносадовна болест во територијата на ЛАД со 60% од дефектите (24/40), но значајно е афектирана и РЦА со 14/40 дефекти или 35% од дефектите. Дополнително, покрај лесниот тип на исхемија, којшто сеуште доминира, значаен е процентот и на сегменти со умерена, па и тешка исхемија. Тие се најчесто реверзибилни, поретко фиксни, не многу опсежни, со просечен екстензитет за ЛАД територијата од 4,4±6.8% и РЦА 1.9±3,8% или екстензитет од 6-21% (Графикон 27). Според сумираните скорови, дел од испитаниците го задоволуваа критериумот на умерен ризик за васкуларни настани, и согласно на тоа им беше поставувана индикација за коронарографија. Инвазивната дијагностика беше изведена на 6 такви испитаници, 4 од контролната група, 2 од групата СЛЕ испитаници. Кај упатените СЛЕ испитаници коронарографскиот наод беше уреден одн.исклучуваше коронарна опструктивна болест и беше во прилог на микроциркулациона васкулопатија. Кај 2 од 4 контролни испитаници, коронарографскиот наод докажа присуство на стенотични лезии и истите беа подложени на перкутана коронарна интервенција (ПКИ).

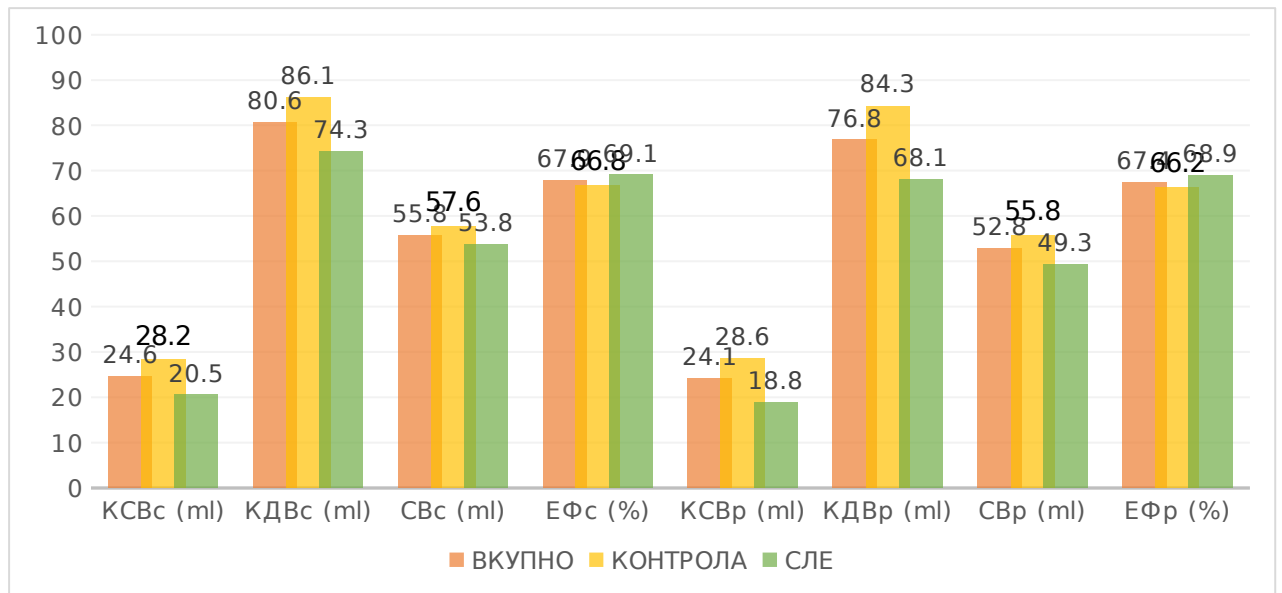
Зголемената ДК уште еднаш високосигнификатно почесто се забележуваше на МПС скеновите кај повозрасните СЛЕ испитаници (p<0,001; [OR 8,351 (CI

2,127-32,781; p=0,002)]; p=0,001\*\*) или- тие имаа 8,5 пати повисок ризик да имаат и патолошки МПС! За дефинитивен заклучок околу клиничкото значењето на зголемената ДК ќе биде потребно да ги проследиме и резултатите за ова обележје од МПС кај СЛЕ помлади од 45 години, споредно со контролните испитаници на иста возраст (Резултати - Дел 7).

Во однос на левокоморните функционални параметри забележлива беше статистички значајна разлика во левокоморните волумени на крај на систолна и дијастола кои се значајно пониски кај пациентите со СЛЕ споредно со контролите. Но, истата разлика не ја детектувавме кај ударниот волумен ниту кај истисната фракција.-



**Графикон 27. Приказ на екстензивноста на перфузионите дефекти според васкуларната територија кај испитаниците од контролната група и испитаниците со СЛЕ, повозрасни од 45 години**



**Графикон 28. Приказ на левокоморните функционални параметри кај пациентите со СЛЕ и контролните пациенти**

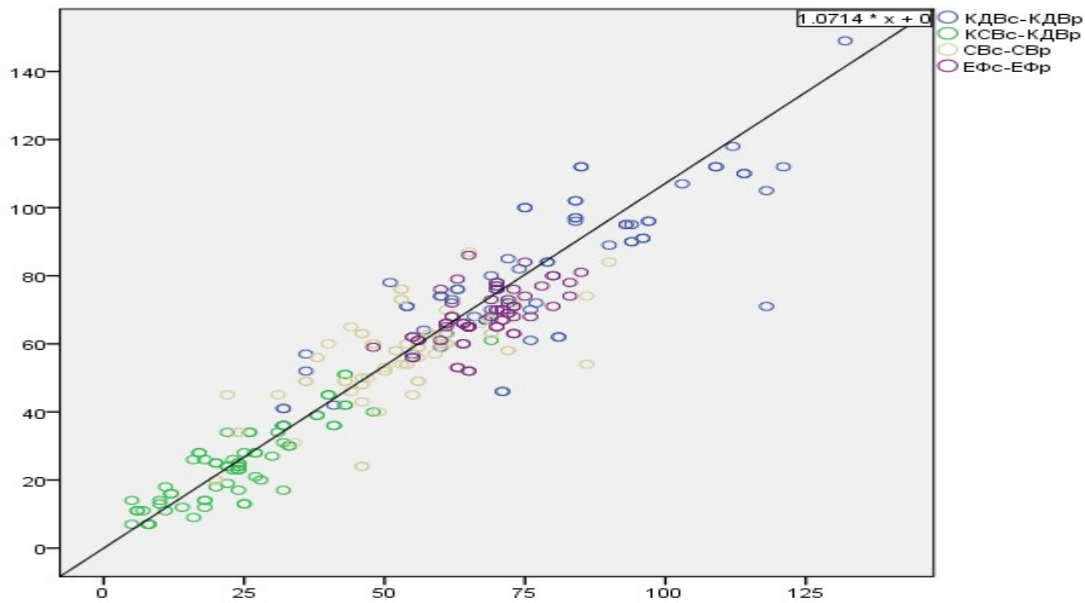
**Табела 36. Корелација на левокоморните функционални параметри со СЛЕ**

СЛЕ да/не	КДВс	КСВс	СВс	ЕФс	КДВр	КСВр	СВр	ЕФр
Spearman's Correl. Coeff.	-,276)*	-,329)**	-,152)	,095	-,385)**	-,438)**	-,233)	,202
Sig. (2-tailed)	,021	,005	,210	,436	,001	,000	,054	,095
N	70	70	70	70	70	70	70	70

Легенда: КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција; с-стрес; р-рест

\*\*значајност на ниво од 0,001

Пациентите со СЛЕ покажаа статистички значајна негативна корелација за левокоморните волумени по напор и во мирување и тоа на ниво од 0,001, што значи дека пациентите со СЛЕ имаа помали ЛК волумени во крај на систола и дијастола како во мир така и при напор, иако тоа не даваше одраз на ударниот волумен и истисната фракција (Табела 36 и Графикон 29).



**Графикон 29. Корелации на левокоморните функционални параметри во зависност од присуството на СЛЕ**

**Табела 37. Униваријантни обележја асоцирани со болеста кај пациентите над 45 години**

Обележје	Sig	Beta	OR	CI (95%)
фамилна историја	0,034	1,121	3,358	1,097-10,281
КДВс	0,027	-,264		
КСВс	0,007	-,322		
СВс	0,070	-,219		
КДВр	0,003	-,352		
КСВр	0,001	-,400		
СВр	0,070	-,219		
ДК приказ	0,002	2,122	8,351	2,127-32,781

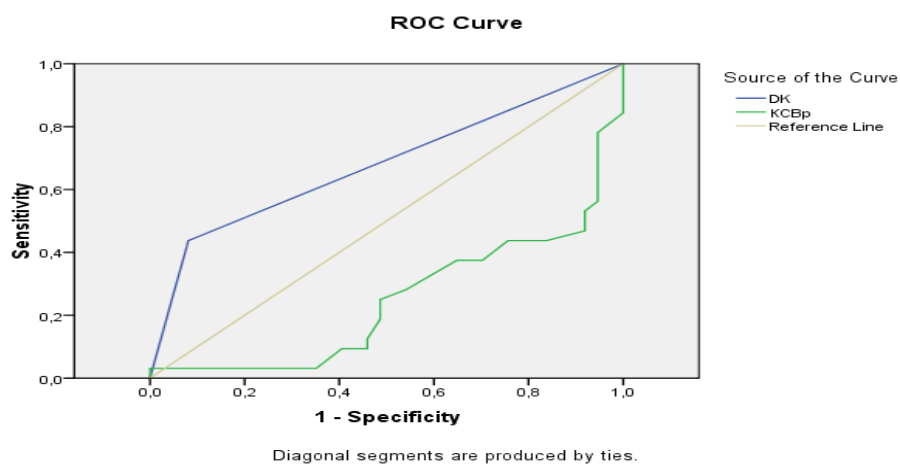
Фамилната оптовареност беше единствено обележје од групата традиционални ризик-фактори за КАБ од значење кај пациентите со СЛЕ, додека сите останати обележја се однесуваа на ЛК волумени и на прикажувањето на десната комора (Табела 37).

Во последователната мултиваријантна анализа која ги вклучуваше обележјата кои се издвоија како значајни при униваријантната анализа, се користење на моделот на логистичка регресиона анализа backward conditional, во модел со Chi square 25,833,  $p=0,000$ , со процент на точно предвидување од 78,3%, се издвоија само две обележја: приказ на десна комора ( $p=0,001$ ) и крајносистолниот волемен в мир (Табела 37).



**Табела 38. Независни обележја асоцирани со болеста кај пациентите над 45 години**

	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Step 5 <sup>a</sup> ДК (1)	-2,557)	10,018	,002	,078	,016	,378
КСВр	-,105)	9,020	,003	,900	,840	,964
Constant	4,262	12,240	,000	70,984		

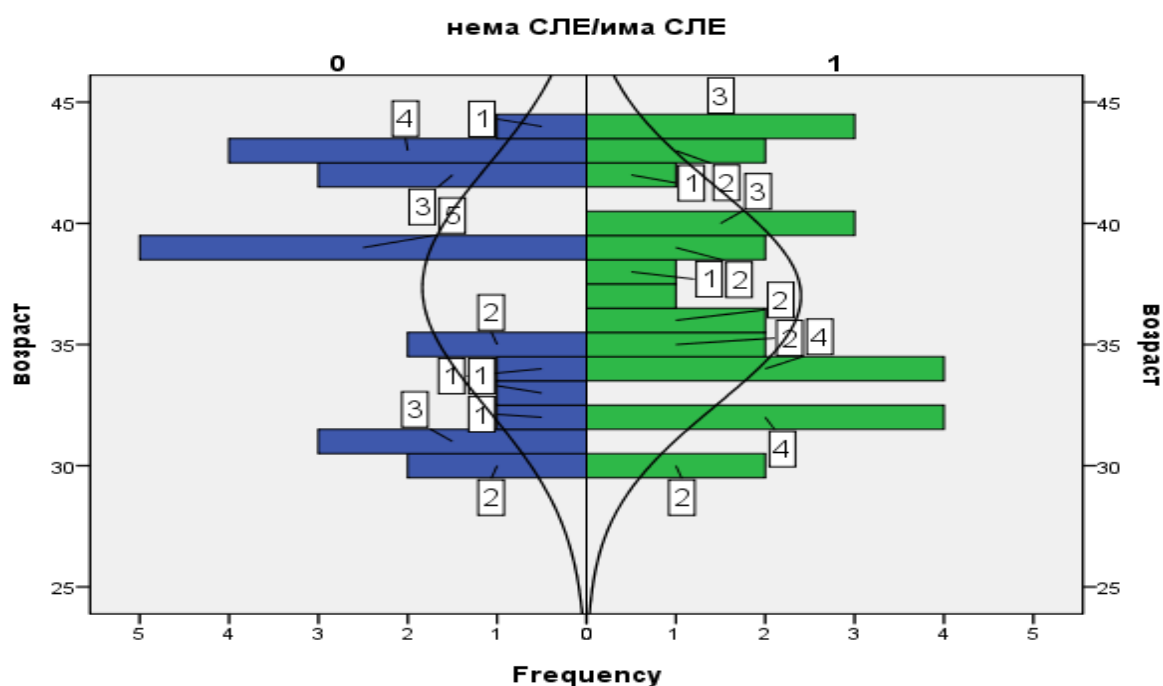


**Графикон 30. ROC крива за деснокоморно прикажување и ЛК КСВ (мл), кај пациентите со СЛЕ над 45 години**

Како што е прикажано графиконот 30, ROC кривата на приказот на десната комора има значаен предвидувачки капацитет за патолошки МПС наод кај СЛЕ пациентите на возраст над 45 години, со површина под кривата од ,678 ( $p=0,066$ ), и 95% CI од ,548-,809; додека сосема спротивно важи за КСВ во мирување (рест) ,247 ( $p=0,059$ ), и 95% CI од ,131-,362. Односно- забележливо почестото прикажување на десната комора и исто така забележливо помал крајно систолен волумен во мир се одлика на МПС СПЕКТ наод кај повозрасни пациенти со СЛЕ.

## 7.8. Резултати - Дел 7: Споредба на на ризичниот профил за атерогенеза и на миокардниот перфузионо-функционален статус на СЛЕ-испитаниците со контролните испитаници, помлади од 45 години.

Испитуваната популација ја сочинуваа 50 испитаници, рамномерно распоредени во испитувана група која ја сочинуваа 27/50 или 54% СЛЕ испитаници и 23/50 или 46% контролни испитаници без СЛЕ, помлади од 45 години. Во однос на возраста забележлива е мултимодална дистрибуција на испитаниците, како меѓу пациентите со СЛЕ така и во контролната група. Средната возраст беше  $37,16 \pm 4,68$ , без статистички значајна разлика меѓу споредуваните групи, со распон од 14 години (30 до 44 години, со медиана 37) (Графикон 31).



**Графикон 31. Дистрибуција на испитаниците од контролната и испитуваната група според возраста**

Со цел проценка на независното влијание на оптовареноста на пациентите со СЛЕ како нов и специфичен ризик фактор за атерогенеза, контролната група ја сочинуваа пациентите „match-увани“ или спарувани со пациентите со СЛЕ по обележјата или ризик факторите за КАБ, но без присуство на СЛЕ. Анализата на ризичниот профил за КАБ на испитаниците во нашата студија, општо и во двете групи е претставена на Табела 40. Според просечниот број на традиционалните ризик фактори групите меѓусебно не се разликуваа, но споредбено, според одделни

традиционални ризик фактори статистичка сигнификантна разлика беше најдена по однос на зачестеноста на дијабетесот (0.038/0.000\*\*) кој почесто беше присутен во групата СЛЕ испитаници и фамилната оптовареност ( $p < 0.04$ , OR 2.744), позастапена кај контролните испитаници. Статистички несигнификантно, но СЛЕ испитаниците почесто беа пушачи и почесто имаа ХЛП (ns), додека контролните испитаници почесто имаа ХТА (ns). Може да се констатира дека ризичните профили упатуваа на понизок и избалансиран ризик од КАБ.

**Табела 40. Збирни и споредбени карактеристики на контролните испитаници и СЛЕ испитаници помлади од 45 години, според ризичниот профил**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО (%) 50/120(42%)	БР КОНТРОЛА 23/60(38%)	СЛЕ 27/60(45%)	sig*
Возраст	37,2±4,7	37,3±4,9	37,0±4,5	ns
Вкупно <45 години	50 (100%)	23 (46%)	27 (54%)	ns
ИТМ	25,8±5,1	26,0±3,5	26,3±6,5	ns
Гојни (ИТМ ≥30)	11 (22%)	5 (22%)	6 (22%)	ns
ХТА	20 (40%)	12 (52%)	8 (30%)	ns OR?
ПВБ	3 (6%)	0	3 (11%)	ns
ДМ	5 (10%)	0	5 (18,5%)	0,038/ 0,000**
ХЛП	13 (26%)	4 (17%)	9 (33%)	ns OR?
Пушење	9 (18%)	3 (13%)	6 (22%)	ns
Фамилна оптовареност	9 (18%)	7 (30%)	2 (7%)	0,040 OR 2,744 за Контроли (p=0,049)
Менопауза	0	0	0	
Број на РФ	1,4±0,9	1,3±0,8	1,4±1,1	ns

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; ИТМ-индекс на телесна маса; ХТА-артеријска хипертензија; ПВБ- периферна васкуларна болест; ДМ-дијабетес мелитус; ХЛП-хиперлипидемија; РФ-ризик фактор; ЕФ-ежектиска фракција

Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти;

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

\*\*непараметарски McNemar test

Во однос на клиничката презентација кај испитаниците од двете групи доминираше атипичната градна болка како симптом, но со подеднаква честота и кај пациентите со СЛЕ и кај испитаниците без СЛЕ ( $p=0,024$ ,  $p=0,031$  со Kruskal-Wallis не-параметарски тест), прикажано на Табела 41. Со многу помала зачестеност отколку кај СЛЕ испитаниците повозрасни од 45 години, симптомот замор повторно беше присутен и кај 15% СЛЕ испитаници помлади од 45 години, или кај двојно поголем број испитаници споредено со контролната група.

**Табела 41. Збирни и споредбени карактеристики на контролните и СЛЕ испитаници помлади од 45 години, според клиничката презентација за КАБ**

ОБЕЛЕЖЈЕ	ВКУПНО БР.50 (42%)	КОНТРОЛА 23 (38%)	СЛЕ 27 (45%)	sig*
<b>СИМПТОМИ</b>				
• асимптоматски	3 (6%)	1 (4,5%)	2(7,4%)	
• ангинозна болка	1 (1,5%)	0	1(3,7%)	
• атипична градна болка	40 (80%)	20 (87%)	20 (74%)	0,024**
• диспнеја	0	0	0	0,031
• замор	6 (12%)	2 (8,5%)	4 (15%)	
ЕФ (%)	64,9±9,0	66,1±10,2	62,8±6,2	Ns

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; СК-селективна коронарографија

Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти

\*само значајноста поголема од 0,05 е изразена во број

\*\*значајноста со параметарски и со не-параметарски тест е прикажана

**Табела 42. Карактеристики на болеста кај пациентите со СЛЕ на возраст под 45 години**

Обележје	Вредност
Траење на СЛЕ	10,3±4,4
SLEDAI индекс	16,4±4,8
CRP	49,6±29,1
ANA aDNA позитивни	20 (74,1%)
АНТИФОСФОЛИПИДНИ ПОЗИТИВНИ	17 (62,9%)
LUPUS anticoagulasa позитивни	17 (62,9%)
<b>СЛЕ ТЕРАПИЈА</b>	
<b>КС+1</b>	<b>16 (59%)</b>
кортико+имуносупресив	6 (22,5%)
кортико+антималарик	10 (37%)
<b>КС+2/3</b>	<b>11 (41%)</b>
кортико+антималарик+имуносупресив	

Легенда: СЛЕ- системски лупус еритематозус; CRP-Ц реактивен протеин; SLEDAI-индекс на активност на болеста

Вредностите се изразени во средни вредности со стандардна девијација, броеви и проценти

СЛЕ испитаниците помлади од 45 години имаа сепак долготраен период на траење на основната болест (10,3+/-4,4 години), висока активност на болеста следено според СЛЕДАИ скорот, висока инфламаторна активност (согласно високите концентрации на вcCPП), висока имунолошка и прокоагулантна активност. Овие СЛЕ испитаници релативно поретко беа лекувани со мултимодалитетна терапија (КС+2/3) - 41% вс 59% со мономодалитетна терапија, а од мономодалитетни терапевтски пристапи- почесто со КС и антималарик – 37% вс 22% со КС и имуносупресив (двете во групата третирани со мономодалитетна терапија).



Графикон 32. Дистрибуција на пациентите со СЛЕ според специфичната терапија која ја примаат

Табела 43. Споредбени карактеристики на контролните и СЛЕ испитаници, помлади од 45 години, според МПС наодот

ВАРИЈАБЛА	ВКУПНО 50 (42%)	КОНТРОЛА 23 (38%)	СЛЕ 27(45%)	SIG*/**
МПС СПЕКТ • нормален • патолошки	34 (68%) 16 (32%)	19 (83%) 4 (17%)	15 (55%) 12 (45%)	0,040 OR 2,235 (p=0,047) за СЛЕ патолошки МПС
Број на васкуларни територии • една • две (ЛАД+РЦА)	16 15 (94%) 1 (2%)	4 4 (100%) 0	12 11 (92%) 1 (8%)	0,065
ЛАД ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	2,9±4,7	1,1±2,9	4,4±5,4	0,012/0,026**
ЛАД ТЕЖИНА НА ДЕФЕКТ (ВКУПНО ДЕФЕКТИ=16/21(76%)) • лесна • умерена	16 12 (75%) 4 (25%)	4 3 (75%) 1 (25%)	12 9 (75%) 3 (25%)	ns
ЛАД РЕВЕРЗИБИЛНОСТ • реверзибилен • фиксен • дифузно нехомогена	16 13 (81,5%) 2 (12,5%) 1 ( 6%)	4 3 (75%) 0 1 (25%)	12 10 (83%) 2 (17%) 0	0,073

RCA ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	0,1±0,8	0,3±1,3	0,1±0,6	ns
RCA ТЕЖИНА (ВКУПНО ЕФЕКТИ 2/21 (10%)) • лесна	3 (100%)	2 (100%)	1(100%)	ns
RCA РЕВЕРЗИБИЛНОСТ • реверзибилен • нехомогена акумулација	2 1 (50%) 1 (50%)	1 1 (100%) 0	1 0 1 (100%)	ns
СХ ЕКСТЕНЗИВНОСТ (%)	0,2±1,2	0,04±0,2	0,4±1,6	ns
СХТЕЖИНА ВКУПНО ДЕФЕКТИ 3/21 (14%) • лесна	3 3 (100%)	1 1 (100%)	2 2 (100%)	ns
СХ РЕВЕРЗИБИЛНОСТ • реверзибилен • нехомогена акумулација	3 2 (75%) 1 (25%)	1 0 1 (100%)	2 2 (100%) 0	ns
ССС	0,8±1,1	0,4±1,1	1,1±1,2	0,033/0,020**
СРС	0,2±0,7	0,2±0,8	0,3±0,6	ns
СДС	0,5±0,9	0,2±0,5	0,8±1,1	0,019/0,038**
ДК	15 (30,6%)	3 (13%)	12 (44%)	0,020; OR 2,794 (p=0,027) кај СЛЕ
ТИД	1,01±0,14	1,03±0,17	1,06±0,17	ns**
КСВс (ml)	30,8±15,7	32,8±20,4	29,5±11,8	ns**
КДВс (ml)	95,4±28,9	96,0±35,1	95,0±24,7	ns**
СВс(ml)	64,6±15,3	63,2±16,2	65,6±14,9	ns**
ЕФс (%)	68,2±6,3	67,8±7,5	68,4±5,5	ns**
КСВр (ml)	29,4±15,4	31,4±19,6	28,3±12,7	ns**
КДВр (ml)	94,5±26,2	98,1±29,2	92,1±24,3	ns**
СВр(ml)	65,1±16,5	67,1±16,8	64,0±16,6	ns**
ЕФр (%)	69,2±8,9	67,8±9,3	70,0±8,8	ns**

Легенда: \*екстензивност на перфузиониот дефект изразен во % од вкупната лево коморна мускулна маса; МПС СПЕКТ-миокардна перфузиона сцинтиграфија со "single photon emission computed tomography"; ССС-сумиран стрес скор; СРС-сумиран рест скор; СДС-сумиран скор на разлика; ТИД-транзиторна исхемична дилатација; ДК-десна комора назначеност; КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција;

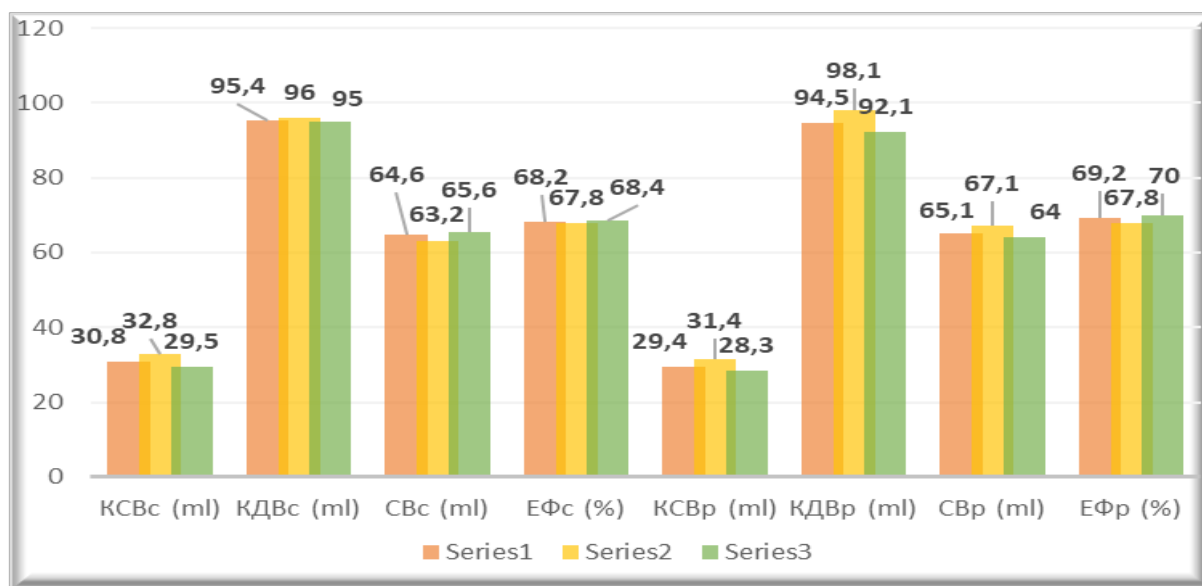
\*значајност одредена со параметарски тестови;

\*\*значајност одредена со не-параметарски тестови (Mann Whitney U test);

Иако беше направено мечување на испитаниците во општите групи – контролната и групата со СЛЕ, во однос на ризичниот профил, сепак кај пациентите со СЛЕ значајно почесто се добиваше патолошки наод во однос на миокардната перфузија или – преваленцата на патолошки МПС во групата млади испитаницви со СЛЕ беше сигнификантно повисока (p 0,040 OR 2,235 (p=0,047)). Имено, пациентите со СЛЕ

имаа 2,2 пати поголема честота на појава на патолошки перфузионен наод (Табела 43). Во однос на васкуларните територии тоа беше доминантно ЛАД васкуларизираната територија, односно перфузионите дефекти беа локализирани долж меѓукоморната преграда и предниот ѕид, иако значаен процент СЛЕ испитаници имаа и двосадовна болест. Доминирааше лесен и реверзибилен тип на миокардна исхемија, но и умерена, повторно кај испитаници со СЛЕ. СЛЕ испитаници манифестираа и сигнификатно поекстензивна миокардна исхемија, потежок тип на исхемија согласно ССС и СДС. И повторно, и во групата млади испитаници значајно лести и почесто отколку кај контролните испитаници се прикажуваа зголемена ДК.

Отсуствуваше статистички значајна разлика во левокоморните функционални параметри, како при споредбата на пациентите со СЛЕ верзус контролната група, така и при споредбата на пациентите со нормален и патолошки наод, независно од припадноста на ризичната група (Табела 43 и 45).



Легенда: серија 1 - сите испитаници; серија 2 - контроли; серија 3- пациенти со СЛЕ

**Графикон 33. Дистрибуција на левокоморните функционални параметри кај пациентите вкупно, контролите и пациентите со СЛЕ**

**Табела 44. Дистрибуција на левокоморните функционални параметри кај пациентите во зависност од патолошкиот наод на миокардната перфузија**

ВАРИЈАБЛА	ВКУПНО	НОРМАЛЕН МПС	ПАТОЛОШКИ МПС	SIG*/**
КСВс (ml)	30,8±15,7	31,2±13,9	30,2±18,9	ns**
КДВс (ml)	95,4±28,9	98,2±26,0	90,4±33,8	ns*; 0,053**
СВс(ml)	64,6±15,3	67,5±14,6	59,4±15,6	ns**
ЕФс (%)	68,2±6,3	68,1±6,1	68,4±6,9	ns**
КСВр (ml)	29,4±15,4	29,4±13,8	29,5±19,0	ns**
КДВр (ml)	94,5±26,2	96,8±23,9	90,4±30,3	ns**
СВр(ml)	65,1±16,5	67,3±15,7	60,7±17,8	ns**
ЕФр (%)	69,2±8,9	68,2±7,4	71,2±11,6	ns**
ТИД	1,01±0,14	1,00±0,13	1,02±0,17	ns**

Легенда: МПС СПЕКТ- миокардна перфузиона сцинтиграфија со "single photon emission computed tomography"; ТИД- транзиторна исхемична дилатација-; ДК-десна комора назначеност; КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција;

\*значајност одредена со параметарски тестови;

\*\*значајност одредена со не-параметарски тестови (Mann Whitney U test);

**Табела 45. Униваријантни обележја асоцирани со болеста кај пациентите под 45 години**

ОБЕЛЕЖЈЕ	SIG	BETA	OR	CI (95%)
ЛАД екстензивност на дефектот	0,012	,351		
ССС	0,033	,303		
СДС	0,019	,331		
Фамилна оптовареност	0,049	1,699	5,469	1,007-21,709
ДК приказ	0,027	1,623	5,067	1,207-21,276

Во последователната мултиваријантна анализа која ги вклучуваше обележјата кои се издвоија како значајни при униваријантната анализа, со користење на моделот на логистичка регресиона анализа backword conditional, во модел со Chi square 11,002, p=0,004, со процент на точно предвидување од 69,4%, како независни обележја се издвоија видливоста на ДК и екстензивноста на ЛАД дефектот (Табела 6).

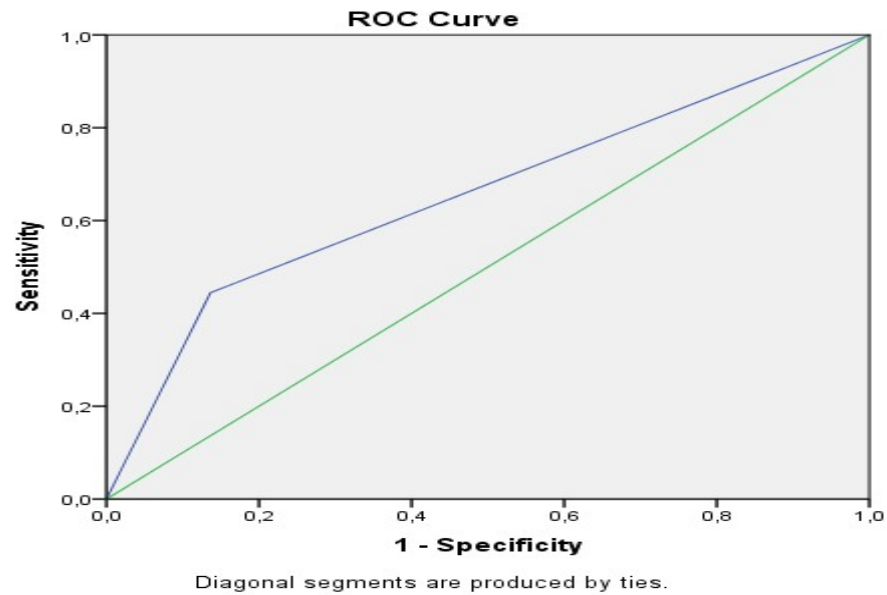
**Табела 46. Независни обележја асоцирани со болеста кај пациентите под 45 години**

Step 4a	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
ЛАД екстензивност	,174	4,130	,042	1,190	1,006	1,408



Приказ на ДК	-1,545)	4,092	,043	,213	,048	,953
Константа	,903	1,735	,188	2,466		

Како што е прикажано на графиконот 4, ROC кривата на приказот на десната комора има значаен предвидувачки капацитет за патолошки МПС наод кај СЛЕ пациентите на возраст под 45 години, со површина под кривата од ,654 ( $p=0,066$ ), и 95% CI од ,500-,808.



**Графикон 34. ROC крива за деснокоморно прикажување кај пациентите со СЛЕ под 45 години**

## 8. ДИСКУСИЈА

### 8.1 Дискусија - Дел 1

#### 8.1.1 Избор на критериум за спарување на споредуваните групи – СЛЕ како независен проатероген ризик фактор за КАБ!

Првото прашање на кое нашата студија требаше да даде одговор е „дали и колку СЛЕ е силен, независен проатероген фактор“ или „колкав е уделот на СЛЕ во високата преваленца на атеросклероза кај (нашите) СЛЕ испитаници, покрај добропознатиот удел на традиционалните ризик-фактори“? Дизајнот на студијата тоа го овозможи- споредувани се групата СЛЕ-испитаници и контролната група, соодветна по полот и возраста, по бројот и видот на традиционалните ризик фактори, а различна единствено по отсуството на СЛЕ! Очекувањата беа - откако со ваквото “мечување” се исклучат традиционалните ризик фактори за КАБ и нивниот удел во преваленцата на атеросклероза, ќе се стекне увид во изолираното влијание на СЛЕ во преваленцата на атеросклероза кај нашите испитаници.

СЛЕ навистина денес се смета за еден од најсилните познати ризик фактори за атерогенеза /најсилен познат независен проатероген фактор и предиктор на атерогенеза и КВБ и нивните компликации. Со примена на современите мултимодалитетни протоколи за лекување на СЛЕ севкупната прогноза на болеста значајно е подобрена, но морбидитетот и морталитетот од КВБ при СЛЕ сеуште значително се поголеми, споредено со општата популација. Мноштво епидемиолошко-клинички студии од минатото и во скорешната објавена литература ја потврдуваат повисоката зачестеност на КВБ (КАБ,ЦВБ и ПВБ) кај болните од СЛЕ, споредено со контролните испитаници, докажувајќи го присуството на атеросклероза со различни дијагностички методи и критериуми (најчесто - миокардни перфузии и функционални нарушувања, присуство на калциумски депозити во коронарните садови, присуство на каротидни атероматозни плаки и здебелување на промерот на кДИМ и др.) СЛЕ сам по себе е силен независен предиктор и на акутни васкуларни настани – бројни проспективни студии ја проследуваат повисоката зачестеност и ризикот од микарден инфаркт, инсулт, градна болка, коронарни интервенции, притоа, соопштувајќи кај овие болни и полош исход од интервентните процедури, реинфаркти, повторувани интервенции. Овие студии

најчесто трагаат и по преваленцата и значењето на различните потенцијални ризик фактори за атеросклероза, тежнејќи да го дефинираат ризичниот профил на болните со СЛЕ, со консеквентни превентивни и куративни препораки!

И покрај маркантниот напредок во кумулирањето на базичните и епидемиолошко-клиничките сознанија за оваа проблематика, сепак до денес нема консензус по прашањето на клучниот патофизиолошки механизам/механизми одговорни за специфичната атерогенза кај СЛЕ! Патобиолошката основа и механизми на акцелерираната атеросклероза кај овие болни не се целосно разоткриени – сложената етиопатогенеза е мултифакторијална и е резултат на комплексна интеракција меѓу алките во синцирот – традиционалните ризик фактори на КАБ и СЛЕ-специфичните ризик фактори, директните и индиректните оштетувања причинети од автоимуноста, инфламацијата, нето-ефектот од применетата терапија, ендотелната дисфункција и васкуларната репарација, прокоагулантна тенденција и др.

Првите големи ретроспективни студии вообичаено се стремеле прво да ја докажат повисоката инциденца /преваленца на КАБ и компликациите при СЛЕ, а потоа да ги доведат во логичната релација со повисоката преваленца на традиционалните ризик фактори за КАБ кај болни со СЛЕ. Притоа се воделе од Фрамингамската студија (181, 59) која е прифатена како база за проценка на КВ и ЦВ ризици кај одделни кохорти на испитаници, врз основа на прецизна квантификација на влијанието/импактот на нивните одделни ризик-фактори за атеросклероза. Меѓу првите, Esdaile во својата студија ја тестираше и докажал хипотезата дека регистрираните повисоки инциденци на КАБ (за 7,5 пати), на нефаталниот МИ (за 19,1 пат), на смрт од КАБ (за 17 пати) и мозочниот удар (за 7,9 пати) кај СЛЕ пациентите, прилагодени кон нивниот базален ризичен профил, ги надминуваат и се повисоки од очекуваните рати, базирани врз ефектот на ризик-факторите, пресметан согласно Фрамингамската студија (58). Со тоа заклучил дека во патогенезата на атеросклероза при СЛЕ традиционалните (Фрамингамски) ризик фактори имаат само парцијално учество (58). Подоцна и Cadaval го потврдил независното влијание на СЛЕ во високиот ризик за МИ и смрт од КАБ во неговата студија – овој ризик по 10 години траење на СЛЕ, проценет со Фрамингамскиот скор според зачестеноста ислучиво на традиционалните ризик фактори за КАБ не

би требало да биде толку висок колку што објективно се реферира во литературата (185) или – е многу повисок отколку што предвидува Фрамингамската формула(185). Повисоката преваленца на КАБ кај СЛЕ-испитаници во споредба со контролната група (case-control студии) наоѓале и низа други автори, докажувајќи ја атерогенезата со различни дијагностички модалитети – детекција на миокардни перфузиони абнормалности со миокардна перфузиона сцинтиграфија (172,110,48) и НМР (186, 187,188), за детекција и проценка на коронарни калциумски депозити (Ca score) со ЕВСТ (65, 189), и за плаки во сидот на каротидните артерии, со мерење на кДИМ со Доплер УС (137, 190, 191, 67). Врз основа на различноста на ризичниот профил на испитаниците од двете групи (СЛЕ vs Контролна група), авторите ги издвојувале традиционалните ризик фактори и СЛЕ- специфичните ризик фактори кои ја зголемуваат веројатноста за развој на атеросклероза кај СЛЕ пациентите. Manzi меѓу првите кај 40% од СЛЕ пациентки детектирал фокални каротидни плаки и задебелен кДИМ и притоа при споредба на пациентите со и без присуство на плаки, забележал висока преваленца на речиси сите познати традиционални ризик фактори за КАБ кај пациентите со детектирани плаки- возраст, кДИМ, ХТА, менопауза, липидниот статус, но и други СЛЕ-специфични ризик фактори (109). Во слично дизајнирана студија Selzer (67) регистрирал повисока преваленца само на некои ризик фактори - кДИМ, ХТА и дислипидемија кај СЛЕ испитаници со каротидни плаки. Svenguson пак регистрирал почесто јавување на плаки како и поголем кДИМ кај СЛЕ испитаници со КАБ споредено со СЛЕ испитаници без КАБ, но докажал сигнификантна разлика меѓу овие групи само по однос на повисоката триглицеридемија во групата испитаници со истовремена СЛЕ и КАБ (191). Asanuma соопштил повисок Ca score кај 31% СЛЕ-пациенти, наспроти 9% од контролната група здрави испитаници, што го поврзувал со повисоки вредности на триглицериди и хомоцистеин во групата СЛЕ испитаници. Во истата студија СЛЕ испитаниците со и без коронарни калцификати не се разликуваа сигнификантно според индекси на активноста на болеста (65). Sun детектирал исклучително висок процент на пациенти со СЛЕ и со абнормален миокарден перфузионен скен, добиен со СПЕКТ МПС 99mTc Сестамиби - кај 82% симптоматски и 43% асимптоматски СЛЕ-испитаници, оптоварени со хипертензија и фамилна анамеза, за разлика од здравата контролна група, мечувана само по пол и возраст, не и според ризичниот профил за КАБ и во која не регистрирал патолошки МПС (172). Czuszyńska (171),

Sella (48) и Boucelma (192) соопштуваат различна до висока преваленца на патолошки МПС кај СЛЕ-испитаници, од 22,5% и се до 58,8%, но при сите со сигнификантна поголема оптовареност со повеќе традиционални ризик фактори за КАБ, споредено со СЛЕ-испитаници со нормален МПС.

Од кумулираните сознанија заклучуваме дека научната јавност соопштува различна, но висока преваленца на атеросклероза при СЛЕ, и тоа повисока отколку во општата популација, со истата полова и возрасна дистрибуција. Исто така соопштува и за различна, но сепак повисока преваленца на некои од традиционалните ризик фактори за атерогенеза при СЛЕ (што е очекувано - потенцирано од самата болест). И повторно, останува прашањето - колкаво е нивното партиципирање во атерогенезата при СЛЕ и во контекст на тоа- колкав е уделот на СЛЕ во атерогенезата кај заболените.

Разликите во преваленцата на КАБ и нејзините ризик фактори кај СЛЕ-испитаниците, во многу зависат од споредувааните групи во case-control студиите, од бележите на самите СЛЕ-испитаници и контролните испитаници според кои е извршено мечувањето/спарувањето на испитаниците од споредуваните групи. Различни студии применуваат различен пристап во спарувањето/„match-увањето“ - се споредуваат СЛЕ-испитаници со контролни испитаници, спарени според полот и возраста, без оптовареност со традиционалните ризик-фактори за КАБ и без СЛЕ (здрави контроли, без ризичен профил за КАБ) (172, 65, 189, 137). Или, се споредуваат СЛЕ-испитаници без и со ризичен профил за КАБ, симптоматски и асимптоматски за КАБ, со контролна група сочинета од здрави испитаници, без ризичен профил за КАБ и без СЛЕ или со контролни испитаници, со ризичен профил за КАБ, повторно без СЛЕ (191, 190, 188). Ваквиот различен дизајн на студиите потекнува од целта на споредбената анализа – да се процени дали СЛЕ-испитаниците се навистина во повисок ризик од атерогенеза или да се трага по ризик факторите кои би можеле да бидат одговорни за истата. Потенцијална слабост/лимит на студиите во кои контролната група ја сочинуваат здрави испитаници е токму споредбата на СЛЕ-испитаниците со практично здрави испитаници, без ризичен профил и со ниска веројатност за КАБ, поради што високата преваленца на СЛЕ-испитаници со докажана КАБ во тие студии

високосигнификатно се разликува во однос на контролната група здрави испитаници.

Во нашата студија, со цел - проценка на /независното влијание на СЛЕ како фактор на атерогенеза / изолираното значење на СЛЕ како ризик фактор за атерогенеза/ оптовареноста на пациентите со СЛЕ како специфичен ризик фактор за атерогенеза/, во контролната група ги вклучивме испитаниците без присуство на СЛЕ, но „match-увани“ или спарувани со пациентите со СЛЕ, според полот и возраста, расата и обележјата или ризик факторите за КАБ /според ризичниот профил за КВБ/. Се определивме за ваков максимално селективен пристап - споредба на СЛЕ-испитаници со свои парови од контролната група, „match-увани и според бројот и видот на традиционалните ризик-фактори за атерогенеза, такашто групите ни се разликуваа само по присуството или отсуство на СЛЕ како ризик-фактор, а ризичниот профил на испитаниците со СЛЕ го определи и ризичниот профил на контролната група, која поради тоа не можеше да се дефинира како група на здрави испитаници. Сметавме дека со овој пристап пообјективно можевме да процениме дали и колку СЛЕ претставува независен ризик-фактор за атерогенеза и дали пациентите заболени од СЛЕ се во поголем ризик да заболат од КАБ и развијат миокарден инфаркт. Не помалку важно е и што индикацијата за изведување на МПС кај ваквите контролни испитаници беше токму нивниот ризичен профил за КАБ (низок или умерен) и bias претест веројатност за КАБ, поради што и кај овие испитаници се очекуваше и се доби значаен процент на патолошки МПС наоди.

Споредувањето во нашата студија на двете групи испитаници според полот, возраста и ризичниот профил за КАБ (застапеноста/присуството и средниот број на традиционалните ризик фактори за КАБ) покажа дека тие се мошне компарабилни, одн. сигнификатно не се разликуваа, што упатува на постигнатата адекватност во „match-увањето“ на испитаниците од едната и другата група. По однос на ризичниот профил на групите за КАБ, средниот број на присутните ризик фактори од 2.35 (вкупен број испитаници) преку 2.42 (контролна група) и 2.28 (СЛЕ група) потврди постоење на низок до среден ризик од КАБ во двете испитувани групи и индикација за примена на МПС (Табела 1). Сепак, следната опсервација остави голем впечаток-иако како што очекувавме не беше регистрирана статистички значајна разлика во преваленцата на дијабетес во двете споредувани групи,

забележавме дека споредено со општата популација, каде според евиденцијата на Државниот завод за статистика на Р.Македонија, преваленцијата на дијабетес се движи околу 10% кај адултната популација, пациентите со СЛЕ во нашата испитувана група, со целиот можен ризик дека не претставуваат репрезентативен примерок, покажаа висока преваленција на дијабетес од 18,3% (Табела 1). Преваленцијата на артериска хипертензија (според истиот извор) се движи околу 25% кај адултната популација во Р.Македонија, додека кај СЛЕ пациентите од нашата студија дури 50% имаа потврдена ХТА, што е блиску до застапеноста на ХТА кај пациентите со КАБ. Дури 38,3% од пациентките имаа препознаена хиперлипидемија и дури 16,7% се пушачи што говори за недоволна комплијанса со лекарите.

Според Упатството на Европското кардиолошко здружение од 2016 година (2016 European CVD Prevention in Clinical Practise. European Heart Journal, 2016; 37:2315-2381), за КВБ превенција, пациентите со автоимуни болести (вклучително и СЛЕ) се сметаат за популација со повисок КВ-ризик од општата популација и се препорачува при одредување на кардиоваскуларниот ризик според EUROSCORE ризичниот модел мултиплицирање на истиот за 1,5.

Recommendations	Class	Level
The use of a 1.5 factor risk multiplier for CV risk in rheumatoid arthritis should be considered, particularly if disease activity is high.	IIa	B
The use of a 1.5 risk multiplier for CV risk in immune inflammatory diseases other than rheumatoid arthritis may be considered on a patient-by-patient basis, depending on disease activity/severity.	IIb	C

*2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). European Heart Journal, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 2315–2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>*

Високата преваленција на ДМ, ХТА, ХЛП во нашата група СЛЕ- испитаници речиси е очекувана, имајќи предвид дека стожерот во лекувањето на СЛЕ-кортикостероидната терапија, кога се применува долго и во високи дози, освен поволниот антиинфламаторен и имуносупресивен ефект има и неповолен ефект врз атерогенезата, влошувајќи ги овие традиционални ризик-фактори за КАБ-

јагленохидратна нетолеранција и дијабет, ХТА и хиперлипидемијата (хипертриглицеридемија и пораст на LDL- (65, 66, 67).

### **8.1.2 Избор на СЛЕ-испитаниците според карактеристиките на СЛЕ**

Во однос на клиничката презентација на болестите од интерес за студијата (СЛЕ и КАБ), анализирани се и клиничко- лабораториски и терапевтски обележја на СЛЕ кај испитаниците со ова заболување, со цел да се согледаат оние белези кои може да имаат влијание врз атерогенезата, миокардниот перфузионен статус и оттаму МПС наодот (Табела 2)

Освен оптовареноста на пациентите со традиционалните ризик-фактори за КАБ, клиничкиот статус на испитаниците со СЛЕ по однос на основната болест покажа дека групата ја сочинуваа пациентите со долготрајна историја на СЛЕ (5-33 години времетраење), со висока активност на болеста проценето со SLEDAI индексот, со активна инфламаторна компонента проценета преку повисоки вредности на hs-CRP, најчесто со позитивни ANA/aDNA, а половина од пациентите со позитивни APhL и LA антитела. Исто така, доминираа пациенти со СЛЕ лекувани освен со КС, со уште еден вид на анти-СЛЕ медикамент (КС+монотерапија), а помалку беа оние лекувани со КС и 2 или 3 други анти-СЛЕ медикаменти (КС+политерапија). Сите наведени клинички карактеристики во литературата се препознаени како специфични, СЛЕ- поврзани ризик фактори за атерогенеза (59, 137, 133, 48, 171, 192, 170, 110). Во наредните поглавја од дискусијата ќе биде коментирано нивното учество и значење во атерогенезата кај нашите СЛЕ-испитаници, преку проценка на корелациите и прогностичките фактори со патолошките МПС наоди одн. миокардните перфузиони абнормалности кај нашите испитаници.



### **8.1.3 Избор на споредбените групи според клиничката презентација на КАБ**

Во однос на клиничката презентација за можната КВБ кај испитаниците од двете групи (Табела 3) доминираа атипичната градна болка (дискомфорт во срцевата регија) ( $p=0,024$ ,  $p=0,031$  со Kruskal-Wallis не-параметарски тест), но со подеднаква честота и кај пациентите со СЛЕ и кај испитаниците без СЛЕ и заморот како симптом, почесто кај испитаниците со СЛЕ. Кај контролните испитаници ваквата клиничка презентација истовремено со постоење на ризичен профил за низок и среден ризик од КАБ претставуваше индикација за процена на миокардната перфузија со методот на МПС (пациенти со 50% претест веројатност за КАБ. (173, 184). Пациентите со СЛЕ, особено асимптоматските за КАБ, со низок и среден ризик од КАБ и присуство на мноштво СЛЕ-специфични ризик фактори, согласно релевантната литература претставуваат особено важна целна група за рана и ангажирана дијагностика на миокардни перфузиони нарушувања со цел навремено медикаментозно и интервентно лекување и превенција на ран миокарден инфаркт и прерана смрт кај овие пациентки.

### **8.1.4 Детекција на миокардни перфузиони нарушувања со МПС како дијагностички сурогат на атеросклероза**

По проценката на степенот на ризик за КАБ кај испитаниците од двете групи, пациентите беа подложени на процена на миокардниот перфузионен статус или дијагностика на КАБ со методот на МПС. Комплексната квалитативна и квантитативна анализа на перфузијата и ЛК функција, како споредбени резултати во двете групи беа прикажани во Табела 4.

Нормален миокарден перфузионен наод почесто имаа контролните испитаници без СЛЕ – 68,3%, наспроти 55% од испитаниците со СЛЕ и соодветно – миокардни перфузиони нарушувања почесто се среќаваа кај испитаниците со СЛЕ -45%, наспроти 31,7% во контролната група. Иако оваа разлика не беше сигнификантна, OR (95%CI) покажа 1,8 пати поголема веројатност за постоење на миокардни перфузиони нарушувања кај пациенти со СЛЕ, споредено со контролните испитаници кои не припаѓаа на здрава популација без ризичен профил за КАБ, туку имаа идентичен низок или умерен ризичен профил за КАБ, базирано според традиционалните ризик фактори, такашто и кај нив се очекуваше појава на одреден, дури висок процент на патолошки МПС. Поголемата зачестеност на

миокардни перфузиони абнормалности кај СЛЕ-пациентите високоверојтно би била сигнификантна доколку тие би биле споредени со контролна група здрави испитаници! Користејќи различни дијагностички методи за детекција или предикција на КАБ (МПС, кардијална НМР, Доплер на каротиди, КТ детекција на коронарни калциумски депозити), повеќе автори кај СЛЕ испитаници докажале висока честота на патолошки миокардни перфузиони наоди, почесто присуство на плаки, поголем кДИМ и висок калциумски скор во однос на здрава контролна група (172, 191, 65, 190, 189, 186, 188). Прегледот на литературата од последната деценија, која соопштува за застапеноста на патолошките МПС наоди кај пациенти со СЛЕ е обемна, а процентот на миокардните перфузиони абнормалности детектирани со МСП се движи од 16-82% (172, 193, 170, 166, 194, 171) во зависност дали станува збор за СЛЕ пациенти со типична симптоматологија, претходни коронарни настани и сл. или за СЛЕ-пациенти асимптоматски и без претходна историја за КАБ. Последната група почесто е во фокусот на истражувачите кои најчесто соопштуваат за застапеноста на патолошки МПС наод кај овие СЛЕ испитаници од 22.5-58,8%. Кон нив се приклонува и според своите резултати со нв е компарабилна и нашата студија.

Во нашата студија ги анализиравме и типот, локализацијата, реверзибилноста, опсежноста и тежината на детектираните перфузиони абнормалности и покажавме дека според овие белези, патолошките МСП наоди во двете групи се мошне слични – кај 79,5% (К) и 81% (СЛЕ) од пациентите засегната беше само една артерија, доминантно ЛАД (63% кај контролната, одн. 66% кај СЛЕ-групата) потоа РЦА (16%/15%), а двосадовната болест беше поретка (21%/19%). Но, се издвоија и некои други карактеристики на перфузионите промени (а потоа и функционалните) детектирани со МПС кои ги квалификуваат миокардните перфузиони абнормалности кај СЛЕ како позначајно потешки споредно со контролната група. Така, по однос на типот и тежината на перфузионата абнормалност – кај речиси сите контролни испитаници доминираше стрес-индуцирана исхемија и тоа лесна и реверзибилна, многу помалку умерена и реверзибилна, додека кај СЛЕ- испитаниците покрај доминацијата исто така на лесна и реверзибилна стрес-индуцирана миокардна исхемија, кај 21% беа регистрирани потешки перфузиони нарушувања - фиксни (нереверзибилни) и комбинирани (некомплетно реверзибилни) перфузиони дефекти (тој процент кај

контролните испитаници изнесувааше 9%). Заедно со опсежноста на перфузионите дефекти со зафаќање на 6-24% од миокардот на ЛК (средно  $9.8 \pm 5.6\%$  за СЛЕ vs  $9.5 \pm 7\%$ , за контролна група, ns) тоа упатуваше на постоење на потешки форми на миокардни перфузиони нарушувања. Во прилог на тоа беа и вредностите на сумирани скорови – иако вредностите на ССС сигнификантно не се разликуваа (средно во СЛЕ групата  $3.1 \pm 2.2$  vs  $3.4 \pm 3.3$  во контролна група, ns), СДС како показател на реверзибилност кај СЛЕ испитаници беше понизок  $2.6 \pm 2.1$  vs  $3.1 \pm 3.3$  во контролна група што значи помал степен на реверзибилност (со непараметарски тест оваа разлика беше блиску до сигнификантна (ns/0,087\*\*)). Инаку ССС, како комбиниран квантитативен показател на опсежноста и тежината на исхемијата во двете групи се движеше од 1-11, што значи за одреден број на пациенти дури и умерен ризик за васкуларни настани (173, 184).

Ваквата дистрибуција на перфузионите абнормалности по васкуларните регии соопштуваат и Bruce, Sella, Czuszyńska и Zakavi (193, 48, 171, 170). За разлика од нашата студија, Sun и Plazak со МПС детектирале повисок процент на фиксни и мешани дефекти и тоа во регијата на RCA и LAD. Можно е дел од тие дефекти да се должи на препознаеност на атенуација од града или дијафрагма, кон што ние во нашата студија особено бевме внимателни, имајќи можност при скенирањето да користиме СПЕКТ/КТ техника на аквизиција која автоматски врши корекција на атенуациони ефект врз МПС.

Понатамошна анализа на лево-коморските функционални параметери не укажа на значајна разлика во систолната функција во двете групи, следено преку истиснатата фракција. Значајни разлики меѓу испитуваните групи (СЛЕ и К) беа забележани единствено по однос на крајно-дијастолните и крајно-систолните волумени. Кај испитаници со СЛЕ тие беа со помали вредности (најчесто статистички значајни) и заедно со почесто регистрирана зголемена десна комора кај испитаниците со СЛЕ (OR 6,755; CI 2,518-18,118;  $p > 0,000$ ) укажуваа на можни нарушувања во preload-от, редуцираната левокоморска комплијанса (лево-коморска крутост) и дијастолната функција на ЛК кај пациенти со СЛЕ (Табела 4 и Графикон 3).

Во релевантната литература, атерогенезата при СЛЕ како да побудува интерес повеќе од аспект на перфузиониот статус на миокардот, додека

функционалниот статус оценет преку ЕФ, а особено преку апсолутните вредности на ЛК волумени во напор и мирување – отсутствува. Многу важен ексклузивитет на МПС е со ЕКГ-синхронизируваниот/Gated аквизициониот модалитет, синхронизирано со перфузниот статус да овозможи проценка и на глобалната систолна ЛК функција преку ЕФ, КДВ, КСВ, СВ и тоа во мирување и оптоварување. Имајќи предвид дека СЛЕ е системско нарушување кое само по себе, преку повољните и неповољните ефекти не терапијата, ги менува ткивните (и на миокардот) и васкуларните карактеристики (волуменско оптоварување и хипертензијата), оптоварената десна комора и почетната дијастолна дисфункција не изненадуваат. Во литературата се соопштува за верифицирана дијастолна дисфункција кај СЛЕ регистрирана со НМР (187).

Оваа опсервација беше потврдена и со испитување на коефициентот на корелираност на СЛЕ со левокоморските функционални параметри, кој покажа статистички значајна негативна корелација на крајно дијастолниот волумен во мир и крајно систолните волумени во мир и по напор, во смисол на пониски волумени кај пациентите со СЛЕ и спротивно, позитивна корелација со ежекционата фракција во мир која беше повисока кај пациентите со СЛЕ (Табела 5 и Графикон 4).

Од овие први споредбени анализи на СЛЕ-испитаниците и контролните испитаници без СЛЕ, но со ризичен профил за КАБ, со униваријантна анализа, како обележја поврзани со присуството на СЛЕ се издвоија само обележјата од МПС студијата и тоа: левокоморните волумени со негативна поврзаност и прикажувањето на десната комора (Табела 6а). Ниту едно од клиничките обележја не покажа разлика, што е и очекувано бидејќи се работеше со “case” мечувана група на пациенти кои делеа скоро идентичен ризичен профил.

Во последователната мултиваријантна анализа која ги вклучуваше обележјата кои се издвоија како значајни при униваријантната анализа, со користење на моделот на логистичка регресиона анализа backward conditional, во модел со Chi square 26,405,  $p=0,000$ , со процент на точно предвидување од 74,1%, како независни обележја се издвоија видливоста на ДК и КДВ во мир (Табела 6б).

## 8.2 Дискусија - Дел 2

Споредбата на СЛЕ-испитаниците со нормален МПС наод и СЛЕ-испитаниците со патолошки МПС наод дава можност да се дефинира конкретното влијание и значење на традиционалните ризик фактори и СЛЕ-поврзаните ризик фактори за високата преваленца на миокардни перфузиони абнормалности кај СЛЕ.

### 8.2.1 Традиционални ризик фактори кај СЛЕ испитаниците со нормален и патолошки МПС

Збирните и споредбените карактеристики на општата група СЛЕ-испитаници, и подгрупи СЛЕ-испитаници со нормален и патолошки МПС покажаа дека испитаниците од двете групи имаат сличен ризичен профил за КАБ, без статистички значајна разлика меѓу нивните обележја. Не беше регистрирана статистички сигнификантна разлика ниту по однос на средниот број на ризик фактори во двете подгрупи. Од наведеното, би можело да се заклучи дека традиционалните ризик фактори за КАБ, не се клучен и единствено одговорен фактор на почестата застапеност на патолошкиот МПС наод одн. на поголемата преваленца на атерогенезата кај болните со СЛЕ. Од претходната споредба на ризичните профили на СЛЕ-испитаниците и контролните испитаници без СЛЕ (Дел 1, Табела 1), исто така произлезе заклучокот дека повисоката преваленца на патолошките МПС кај СЛЕ испитаниците не може во целост да се објасни со присутните традиционални ризик фактори! Оттаму, некои други фактори, кои карактеристично произлегуваат од различните клинички обележја / аспекти на основната болест, на СЛЕ, се одговорни за повисоката преваленца на атеросклероза кај СЛЕ испитаниците. Поточно, се трага по СЛЕ-поврзаните ризик фактори кои ја имаат јачината и моќта на независното влијание во процесот на атерогенеза. Но, уште малце за традиционалните ризик фактори за КАБ - некои од најзначајните традиционални ризик фактори, особено оние кои се корегибилни/менливи, сепак беа позастапени кај нашите СЛЕ-пациенти со патолошки МПС во однос на СЛЕ-испитаниците со нормален МПС : хипертензијата – кај 56% вс 45%, периферната васкуларна болест- кај 22% вс 9% со 1.765 пати повисока веројатност/ризик за патолошки МПС наод (OR 1,765; CI ,681-4,572, p=ns), хиперлипидемијата- кај 48% вс 30% со 1,452 повисока веројатност/ризик за патолошки МПС наод (OR 1,425; CI , 842-2,428); p=ns).

Имајќи ја предвид претходната констатација (Дел.1, дискусија) дека преваленцата на ХТА, ДМ и ХЛП кај нашите СЛЕ болни е многу повисока од истата во Р.Македонија надолнето со овој сега нов податок, дека истата висока преваленца на овие традиционални ризик фактори се одржува и во подгрупата СЛЕ-испитаници со патолошки МПС, па дури е и повисока споредено со СЛЕ-испитаници со нормален МПС, имаме аргумент да заклучиме дека учеството на традиционалните ризик фактори во генезата на констатираните перфузиони нарушувања е евидентно и сепак значајно! Уште повеќе – претпоставуваме дека статистичката значајност на проатерогениот ефект на присутните конкретни традиционални ризик фактори би можела да стане уште посигнификантна, доколку испитувањето би се извело на поголем статистички примерок.

Најновата литература ги сублимира сознанијата за значењето на традиционалните ризик фактори за атерогенеза при СЛЕ и заклучува - дислипидемијата, дијабетесот и хипертензијата покажуваат зголемена преваленца кај болни со СЛЕ (183, 195 190, 196), која во многу се должи на влијанието на самиот СЛЕ и терапевтските ефекти што особено кортикостероидната терапија ги има врз нивното влошување.

Проатерогениот липиден профил на болен со СЛЕ вклучува хипертриглицеридемија, хиперхолестеролемија, високи вредности на ЛДЛ и ниски на ХДЛ. Високата преваленца на дислипидемијата кај болни со СЛЕ и се очекува со оглед на неодминливата терапија на овие пациенти со кортикостероиди, често пролонгирана, репетитивна со високи кумулативни дози, што се заедно го влошува овој ризик фактор. СЛЕ пациентите кои развиваат ХЛП најчесто се оние кои заболеле од СЛЕ на возраст над 35 години, биле третирани со кортикостероиди но не и со антималярици (197). Високата инфламаторна активност на болеста следено со висок всЦРП и придружното ослободување на цитокини (ТНФ-алфа, ИЛ-6), како и ослободените антитела кон липопротеинската липаза, го нарушуваат балансот на липопротеинскиот метаболизам во корист на доминација на проатерогени липопротеини. Атеропротективниот ефект на ХДЛ при СЛЕ значајно е смален, покажано е дека тој дури и се конвертира во проатерогена молекула која поттикнува оксидација на ЛДЛ (197). Преваленцата на проатерогениот липиден профил кај испитаници со СЛЕ се движи околу 36% пациенти (во момент на дијагностицирање

на болеста) до 40,3%- 60%- 3 години подоцна (198, 114). Слична преваленца на ХЛП регистриравме и ние кај нашите испитаници (со траење на СЛЕ над 5 години) - 38,3% во општата група со СЛЕ, и 48% во групата СЛЕ-испитаници со патолошки МПС. Некои автори особено значење и придаваат на хипертриглицеридемијата кај СЛЕ која во повеќе студии се покажала како високопредиктивен фактор за КАБ при СЛЕ (48, 171, 65, 67, 193, 185, 191).

Хипертензијата е голем проблем кај болни со СЛЕ– присутна и до кај 75% пациенти во испитуваните серии (115), значајно го зголемува ризикот за КАБ, за васкуларни настани (2.66 пати), за прогресија на каротидни плаки (114, 35). Процентот на пациенти со ХТА во нашата СЛЕ-група изнесуваше 50% (општата СЛЕ група) и 56% (СЛЕ испитаници со патолошки МПС) и е значајно повисок отколку во адултната популација во Република Македонија, која согласно евиденцијата на Државниот завод за статистика на Р.Македонија, изнесува 25%.

Дијабетес (и инсулинска резистенција) за 2-8 пати го зголемува ризикот за васкуларни настани (115). Почесто, но не во сите соопштенија, се реферира повисока преваленца на ДМ при СЛЕ (190, 199, 200). Кај нашите СЛЕ испитаници таа изнесува 18.3 % и е повисока отколку во општата популација во Р.Македонија која се движи околу 10% кај адултната популација. Брус го дефинира ДМ како втемелен ризик фактор за КАБ кај жени со СЛЕ, со 6,6 пати повисок ризик за јавување кај оваа болест (200), што веројатно може да се објасни со ниска продукција на адипонектини, висока на лептинот, како основ на инсулинска резистенција кај СЛЕ, заедно со оптоварувањето со кортикостероиди.

Обезноста и трите наведени ризик фактори за КАБ истовремено го сочинуваат метаболниот синдром кој почесто е застапен кај жените со СЛЕ (32.4%) наспроти контролните испитаници (10,9%)(201)

Обезноста и пушењето се силни предиктори на васкуларни настани, со трикратно зголемен ризик од нивно јавување (202). СЛЕ-пушачите имаат висока активност на болеста (СЛЕ), а пушењето е причина и за недоволна ефективност на антималярична терапија (поради смалена акумулација на Хлороквинон во клетките).

Речиси секоја студија во која споредбената анализа ги опфаќа СЛЕ испитаниците со докажана атеросклероза (преку докажани перфузиони нарушувања, коронарни калциумски депозити, здебелан ИМТ, каротидни плаки и др) со СЛЕ испитаници без атеросклероза, се дефинираат еден или група ризик фактори за КАБ кои се позастапени кај СЛЕ испитаници со атеросклероза (190, 189, 48, 171, 192, 65, 191) и најчесто тоа се ХТА, ХЛП, ДМ, пушењето. Селла врз основа на ризичниот профил на СЛЕ пациентите со патолошки МПС наод и нивиниот коронарографски наод, кој докажува присуство на КАБ, препорачува упатување на коронарографија на сите пациенти со абнормален МПС и присуство на минимум 4 традиционални ризик фактори (48)

### **8.2.2 СЛЕ-поврзани ризик фактори кај СЛЕ, кај СЛЕ испитаниците со нормален и патолошки МПС**

Доколку сепак го прифатиме фактот на слични одн. несигнификантно различни ризични профили по однос на присуството на традиционалните ризик фактори меѓу двете подгрупи на СЛЕ пациенти, следниот чекор во барањето на факторот/факторите на независното силно проатерогено влијание на СЛЕ е анализа и дефинирање на местото на СЛЕ-специфичните ризик фактори во лупус-асоцираната атерогенеза. Во нашата студија како СЛЕ-специфични ризик фактори на атерогенеза се издвоија: високата активност на болеста проценета со СЛЕДАИ скорот, високата инфламаторна активност мерена преку висока плазматска вредност на ЦРП и тенденција кон ендотелната дисфункција – мерена преку висока плазматска вредност на маркерот на ендотелна дисфункција - ендотелинот (високосигнификантно значење за констатираните разлики). Како несигнификантни СЛЕ-специфични ризик фактори, но сепак позастапени се издвоија – високата имунолошка активност и различноста на групите според применуваните терапевтски протоколи, а конкретно - особено низок процент на СЛЕ пациенти лекувани со политерапија (КС+2/3 антиСЛЕ препарати).

Во однос на времетраењето на болеста како СЛЕ-специфичен ризик фактор за атерогенеза, не е забележана значајна разлика меѓу пациентите со нормален и патолошки перфузионен наод. Во литературата, постојат различни соопштенија и ставови по однос на значењето на овој потенцијален СЛЕ-специфичен ризик фактор на атерогенеза - должината на болеста е поврзана со повисоката преваленца на



каротидни плаки кај СЛЕ пациенти (137, 132, 110) но тоа не е потврдено во друга слична студија (191). Овие разлики можно потекнуваат од хетерогеноста на СЛЕ како болест од многу аспекти – меѓудругото од разнолукоста на клиничките форми - агресивни и помалку агресивни, со нагласена склоност кон егзацербации до форми со долги ремисии, со постигната контрола на активноста на болеста и со слаба контрола и др. такашто-долгото траење на болеста не значи задолжително дека истата е во агресивна форма, со мноштво егзацербации и ткивни оштетувања, во таа смисла и со поагресивен развој на атерогенеза. Поради тоа, долготрајната болест не мора, но заедно со други проатерогени фактори и може да има статус на дополнителен ризик фактор за атерогенеза, но секако не одлучувачки.

Индекси на активноста на СЛЕ - СЛЕ е мултисистемска инфламаторна болест со хроничен карактер, со ремисии и егзацербации, и со курсот на болеста со епизоди на букнување (flare) до воспоставување на постојано активна болест, со подобрувања и ремисии. Различни СЛЕ-придружни настани/компликации се можни при хроничниот тек на болеста, а потекнуваат од активноста на самата болест, хроничното иреверзибилно оштетување и несаканите ефекти на медикаментозната терапија. Препознавањето и проценката на овие настани е основ на доброто водење на СЛЕ пациентите и нивното лекување во рутинска пракса, но и добар објективен показател за споредување со други СЛЕ-кохортите во научните цели.

Различни проценуваачки скорови/бодовници/скали се разработени за таа цел – скорови за проценка на активноста на болеста, за степенот на оштетување од болеста и скорови за проценка на квалитетот на живот при СЛЕ.

Најчесто користени во литература се скорови за активност на болеста – тие претставуваат реверзибилни клинички и лабораториски манифестации на болеста како одраз на имунолошката и инфламаторната активност и органска афекција од лупусот, а се присутни во дефиниран период на време на болеста. Тие се многу важни, од нив се бара да се објективни и сензитивни, а можат да бидат глобални – го проценуваат севкупното оптоварување од инфламаторната компонента, или се орган-специфични кои ја оценуваат активноста на болеста на ниво на секој орган одделно. Најчесто и најшироко, мултицентрично користени индекси на активност на СЛЕ се:

СЛЕДАИ (203, 204) е глобален индекс на активноста на болеста, првично предложен 1985 година, со 37 клиничко-лабораториски дескриптори. Во периодот до денес повеќепати е модифициран, такашто актуелниот СЛЕДАИ скор вклучува 24 најважни дескриптори за 9 органски системи. Базирано врз вклучување на 1400 случаја, со мултипла регресивна анализа на дескрипторите дефинирани се скоровите/бодовите за секој од нив, рангирани од 1-8, со вкупен можеен скор од 105. Денешниот СЛЕДАИ е конципиран, дизајниран врз Торонтската лупус датабаза, со првична варијанта според која податоци за дескриптори на болеста биле регистрирани и анализирани за периодот на болеста од 10 дена пред испитувањето на пациентот. Овој индекс првично бил апробиран во повеќе ревматолошки центри, и откако се покажал како погоден за примена и од страна на помалку искусни опсервери, потоа бил имплементиран и во клиничките и научните студии, најчесто за потребите на стекнување сознанија за неговата предиктивна моќ и мерка на исходот од болеста. Така, СЛЕДАИ како мерка на активноста на лупусот се докажала како објективна и корисна во оценката на растечкиот ризик за смртност, покажувајќи позитивна растечка корелација на вредноста на скорот со растечкиот ризик од смртност

Повеќе модификации на СЛЕДАИ скорот се предложени и прифатени во последните три децении, во зависност од видот на дескрипторите (Мекс СЛЕДАИ2К), до корекција на критериуми за дефинирање (и вклучување) што претставува активен дескриптор, а што перзистентна активност на болеста која во моментот на испитување не се бодира (СЛЕДАИ 2К од 2002, СЕЛЕНА-СЛЕДАИ флер индекс), преку дефинирање на периодот на присутност на дескрипторите пред испитување на пациентот (СЛЕДАИ и СЛЕДАИ 2К-10 дневни, СЛЕДАИ 2К-30-30 дневни) . Последните два во моментот се најчесто користени глобални индекси на активноста на болеста во лонгитудиналните опсервациски студии и клинички истражувања. И покрај одредени недостатоци (не рефлектираат делумно подобрување на активноста на болеста, ниту влошување на веќе активни дескриптори), тие меѓусебно одлично корелираат, како кај пациентите во ремисија така и кај оние со цел спектар на активна болест.

Втор најчесто сретнуван индекс на активноста на болеста е СЛЈАМ (Systemic Lupus Activity Measure) индекс, исто така глобален индекс со максимален можеен

скор од 86, кој ги опфаќаа дескрипторите на болеста присутни активно во последните месеци и специфичен по тоа што ги вклучува во бодовната скала и субјективните симптоми и перцепцијата на болеста од страна на пациентот. Во основа тоа е солиден индекс на проценка на активноста на болеста, со добра корелација со другите скор системи.

ЕКЛАМ е Европски скор систем и е воведен 1992 година, а исто така ја проценува активноста на болеста во претходните месеци, со максимален можен скор 10. Оценет е како објективен, точен и сензитивен за детекција на промени, споредено со СЛЕДАИ и БИЛАГ. Другите бодовни системи (ЛАИ, СИС) иако добро корелираат со претходно наведените, не наоѓаат поширока клиничка и истражувачка употреба.

Во нашата студија активноста на болеста ја оценувавме со СЛЕДАИ 2К-30 скорот кој во поновата стручна литература доминантно се појавува, а е погоден за работа со оглед на честотата на контролите на нашите пациенти, начинот на архивираност на потребните податоци (достапност во последниот месец). Вредноста на овој скор во општата група СЛЕ испитаници беше средно  $15,9 \pm 4,7$ , во групата СЛЕ со нормален МПС  $12,3 \pm 1,7$  и во групата СЛЕ-испитаници со патолошки МПС  $20,1 \pm 2,9$  ( $p < 0.0001$ ). Сите три групи СЛЕ испитаници сигнификантно се разликуваа меѓусебно, а што е уште позначајно СЛЕДАИ скорот високосигнификантно се разликуваше одн. беше повисок во групата СЛЕ-испитаници со патолошки наспроти СЛЕ-испитаници со нормален МПС наод ( $p < 0.00001$ ).

Голем број истражувачи соопштуваат за сингификантните разлики на индексите за активноста на болеста меѓу споредувните групи СЛЕ испитаници со и без присутни дијагностички показатели/индиктори на атеросклероза. Doria и Petri во своите студии (57, 205) како важен СЛЕ-специфичен ризик фактор за атерогенеза ги препорачуваат активноста на СЛЕ, проценета со СЛАМ, СЛЕДАИ, ЕКЛАМ. Selzer (67) и Doria (35) наоѓаат повисок индекс СЛИКК/СЛАМ кај СЛЕ-испитаници со повисока застапеност на плаките и здебелен кДИМ. Висока активност на болеста проценета со СЛЕДАИ во групата со поголема застапеност на плаките и здебелен кДИМ наоѓа и Khaigui а цел група автори висок СЛЕДАИ регистрира кај СЛЕ испитаници со патолошки МПС и миокардни перфузиони нарушувања (172, 48, 110,

171) и тие со висок коронарен калциумски скор (189, 110). Но, се среќаваат и соопштенија каде индексите на активност на болеста не се сигнификантно повисоки во групата СЛЕ-испитаници со абнормална миокардна перфузија проценета со НМР (186) , со МПС (194, 170), со зголемен коронарен калциумски скор (65), со поголемо присуство на каротидни плаки и здебелување на кДИМ(191). Овие разлики во значењето и сигнификантноста на индексите на активноста на болеста се должат на повеќе моменти - различноста на користените индекси имајќи предвид дека периодот на регистрација на дескрипторите варира од 10 до 30 дена и до неколку месеци, на нагласената хетерогеност на испитување групи по висината на индексите и др. Општата препорака базирано врз литературните соопштенија е – за проценка на активноста на болеста да се користат индекси кои регистрираат дескриптори за подолг временски период пред испитувањето, за да можат подобро да ја рефлектираат активноста на лупусот и хомогената композиција на групите. Се препорачува евалуација на групи со умерено висок и висок индекс на активност на болеста, со вредноста на СЛЕДАИ блиску и над 20! Нашите резултати базираат врз споредбата на СЛЕ испитаниците со нормален и патолошки МПС со СЛЕДАИ скорот со кој се регистрираа дескрипторите во последниот месец пред испитувањето на испитаниците и којшто беше мошне близок до препорачаниот степен на активност на лупусот (во општата група -  $15,9 \pm 4,7$ , во групата СЛЕ со нормален МПС- $12,3 \pm 1,7$  и во групата СЛЕ-испитаници со патолошки МПС- $20,1 \pm 2,9$ ) со високосигнификантна разлика во СЛЕДАИ 2К-30 скорот меѓу споредуваните групи. Ретките студии ги споредуваат индексите на активност СЛЕДАИ, СЛАМ и ЕКАМ со индекси за оштетување СЛИКК и наоѓаат нивни како совпаѓања така и разијдувања. Како и да е, следењето на активноста на болеста треба да се фаворизира во секојдневната рутинска пракса за, во спрега со традиционалните ризик фактори да послужи како тријажен критериум за кардиолошка консултација со цел детекција на прематурна атеросклероза.

Инфламаторниот маркер - всЦРП во процесот на атерогенеза се јавува и како маркер/индикатор за кардиоваскуларна болест (206), а кога е со зголемени вредности и како ризик фактор за КВБ, споед многу автори независен во однос на другите традиционални ризик фактори (206, 207). Системска инфламација може да се разгледа како забрзувачки фактор за атеросклероза, а ЦРП- како фактор асоциран со ризик од КАБ во општата популација. ЦРП е протеин на акутната фаза,

често користен за проценка на степенот на инфламација кај автоимуни болести, во ранната фаза има улога во иницијација на атеросклерозата, а во подоцната фаза, по формирањето на атероматозната плака, во конверзија на стабилна во нестабилна плака. ЦРП е задолжен за вмрежени интеракции меѓу клетките задолжени за атерогенеза и формирање на атероматозна плака со активација на комплементот, со продукција на ендотелните молекули МЦП-1, ендотелин 1 (ЕТ-1) и ИЛ-6, со експонирање на адхезиони молекули ИКАМ, ВЕКАМ, селектини, формирање на пенести клетки и др. ЦРП е независен ризик фактор за МИ и удар кај мажи со и без традиционални ризик фактори, можно и кај здрави индивидуи како и кај болни со КАБ, стабилна или нестабилна форма (206, 131). Повисоки вредности на ЦРП се најдени кај СЛЕ-испитаниците кај кои се детектирани во висок процент каротидните плаки и истовремено е измерена поголема кДИМ споредено со контролната група (190, 208, 191, 67) потоа кај СЛЕ-испитаници со повисок коронарен калциумски скор (189) и абнормалности во миокардната перфузија со кардијачен НМР (188). Во студијата на Plazak, повисок калциумски скор и висок процент на патолошки МПС наоди кај испитаници со СЛЕ не се асоцирани со повисоки вредности на ЦРП (споредно со со СЛЕ испитаници со понизок калциумски скор и помалку патолошки МПС наоди (110), но затоа тој нашол дека високите вредности на ЦРП кај СЛЕ испитаници, сигнификантно се намалуваат по 1 година терапија со статини- антилипемик кој авторот го препорачува за контрола на коронарните плаки кај болни со СЛЕ. Dogia (35), наоѓа повисоки вредности на ЦРП и други инфламаторни маркери (анти хит-шок протеини, анти оксидиран ЛДЛ и др) кај болните со СЛЕ и препорачува нивно следење, но поради различноста на ставовите по однос на значењето на ЦРП во атерогенезата при СЛЕ, малите статистички примероци на испитуваните групи и хетерогеноста на пациентите по однос на вредноста на ЦРП, тој предлага ревизија и натамошни истражувања за значајноста на ЦРП како ризик фактори за атерогенеза на поголеми статистички примероци. Во поново време некои автори ја негираат улогата на ЦРП во атерогенезата (207) и сметаат дека тој не ја подбрува проценката на ризикот од КВБ. Во нашата студија вредностите на ЦРП во трите групи се високи- во општата група СЛЕ испитаници  $45,5 \pm 27,3$ , во групата СЛЕ испитаници со нормален МПС  $38,5 \pm 30,5$  и во групата СЛЕ испитаници со патолошки МПС -  $54,1 \pm 20,1$ , а последните две подгрупи високосигнификантно ( $p < 0.01$ ) се разликуваат според овој

биомаркер, за кој сметаме дека секако заслужува внимание при тријажата на СЛЕ испитаниците за евалуација на прематурна, асимптоматска атеросклероза.

Во исчекување на пообемни проспективни студии кои би се фокусирале на улогата на високите вредности на ЦРП во атерогенезата при СЛЕ, ние ќе го препорачуваме ЦРП, во комплекс со традиционалните ризик-фактори и СЛЕ-специфичните проатерогени ризик фактори да се применуваат како обврзна компонента во тријажирањето на пациентите со СЛЕ, особено асимптоматските, за проценка на коронарната циркулација

Ендотелната дисфункција е клучен момент во атерогенезата и започнува пред да се јават хистопатолошки промени во ѕидот на крвниот сад и формирана атероматозна плоча. Ендотелна дисфункција ја промовираат ХЛП, пушењето, ДМ, ХТА, хиперхомоцистеинемија и високата вредност на ЦРП (со придружно дејство на цитокини на инфламација). Но, и медијаторите на инфламација –ТНФ алфа, ИЛ-1, ЦРП и други ја индуцираат атерогенезата, започнувајќи ги процесите на атхезија и регрутирање на моноцити и Т-клетки, како база за формирање на пенестите макрофаги во атероматозната плака. Ендотелна дисфункција ги засега важните регулаторни аспекти на ендотелиумот – регулација на васкуларниот тонус на епикардните коронарни артерии и коронарна микроваскуларна функција (ендотелот е извор на вазоконстриктори, најпознат – ендотелинот и вазодилататори - најпознат NO), клеточната атхезивност, процесот на коагулација, инфламација и васкуларна пермеабилност. Кај СЛЕ болните очекувано нарушување е токму ендотелната дисфункција, за што сведочат порастот на циркулаторни антиендотелни антитела како маркер на васкуларна абнормалност, како и порастот на плазматската вредност на маркерот на ендотелна дисфункција – ET1 или ендотелинот (141). Во општата група наши СЛЕ испитаници вредноста на ET1 изнесуваше  $110.2 \pm 17.6$ , во групата СЛЕ со нормален МПС- $104.9 \pm 10.7$  и во групата СЛЕ-испитаници со патолошки МПС- $118.9 \pm 24.6$  ( $p < 0.01$ ). Според вредноста на ендотелинот сите три групи СЛЕ испитаници сигнификантно се разликуваа и меѓусебно и во однос на групата здрави испитаници ( $98.15 \pm 9.11$  pg/ml), а што е уште позначајно вредноста на ендотелинот високосигнификантно се разликуваше одн. беше повисока во групата СЛЕ-испитаници со патолошки, наспроти СЛЕ-испитаници со нормален МПС наод ( $p < 0.00001$ ). Ендотелната дисфункција може да биде најрано детектирана

манифестација на започнатиот процес на атерогенеза – преку секојдневното следење на традиционалните ризик фактори за КАБ и достапните биолошки маркери-сурогати на атеросклероза - ЦРП, ендотелинот-ЕТ1 и следење на индексот на активноста на болеста (СЛЕДАИ) особено кај асимптоматските КАБ пациенти, јавување на сомнежот за постоење на ендотелна дисфункција е оптимален момент за вклучување на кардиолог во тимот заедно со ревматологот, со цел дијагностичко, превентивно и куративно дејствување, многу порано, пред да се јави ризик од прематурен МИ. Имено, коронарната микроваскуларна ендотелна дисфункција е можно објаснение за градна болка и патолошки миокарден перфузионен скен кај пациенти со нормален коронарограм или со минимална коронарна атеросклероза. Јака ендотелна дисфункција, во отсуство на обструктивна коронарна болест е асоцирана со зголемен ризик од васкуларни настани (210, 211, 186, 212). Lima и сор. (142) со високорезолуциона УС техника мереле дијаметар на a.brachialis во мирување и при провокација на реактивна хиперемия и докажале дека и во отсуство на традиционални ризик фактори кај пациентите со СЛЕ постои ендотелна дисфункција

Во однос на **терапевтскиот пристап**, не се забележува статистички значајна разлика меѓу СЛЕ испитаниците со нормален МПС и СЛЕ испитаниците со патолошки МПС, во однос на применетиот терапевтски протокол, иако повисок беше процентот на пациенти со нормален МПС наод кои беа поставени на тројна болест-модифицирачка терапија (КС+2/3)-30% пациенти, наспроти 18% кај СЛЕ испитаници со патолошки МПС и обратно, повисок беше процентот на пациенти со патолошки МПС наод, кои беа третирани со монотерапија (КС+1), 82% наспроти 70%. Овие разлики се несигнификантни, но заслужуваат внимание со оглед на нивна корелираност со некои ставови соопштени во литературата по однос на видот на терапевтските протоколи и агресивност на применетата терапија и нивна асоцираност со атерогенеза при СЛЕ.

Наспроти дефинираните терапевтски протоколи за лекување на СЛЕ, сеуште нема клинички водичи за превенција и третман на атеросклероза при СЛЕ, а видот на терапевтскиот протокол може да пројавува и проатероген, но и атеропротективен ефект. Сеуште тече дебатата за теоретската двојна акција на КС во атерогенезата. Општо познато е дека кортикостероидната терапија е „сабја со две острици“- од

една страна има многу поволни ефекти врз СЛЕ-специфичните проатерогени фактори, преку редукција на инфламација и контрола на активноста на болеста, а од друга страна ги влошува традиционалните ризик фактори за КАБ - ХТА, ДМ, ХЛП, ИТМ. Сложен е балансот помеѓу поволните и неповолните ефекти на овој стожер во третманот на СЛЕ. Различните аспекти на КС терапија се евалуирани – траењето и дозата на терапијата (среднодозажната, кумулативната или максималната) во корелација и со кумулативната активност на болеста, и со присуството на клинички фенотипови како нефритис и невропсихијатриски лупус, како промотори на атеросклероза. Има ставови дека само должината на терапијата со кумулативни дози на преднизон е предиктор дали и каква форма (супклиничка, клиничка) ќе се развие кај пациенти со СЛЕ (59, 132), но и дека моменталната доза (над 20 мг/ден) е поврзана со повисок ризик од КВБ. Според другите, ризикот е зависен исклучиво од дозата- највисоките и најниските дози се поврзани со поголем ИМТ, додека средните дози со низок ИМТ (183, 115, 196). Според некои студии (59) но спротивно на други (169), пациенти со лесна форма на СЛЕ кои се на нискодозажен третман со КС и имunosупресанти имаат повисок ризик за развој на атеросклероза, додека поагресивен третман, со повисоките дози на КС, во блок од 2 и 3 други анти СЛЕ препарати делуваат атеропротективно (59, 159, 65).

ХИДРОКСИХЛОРОКИН (HCQ) е уште еден анти СЛЕ препарат со најчеста примена. Од аспект на атерогенеза значајни се неговите атеропротективни ефекти врз липидната и гликемиска регулација, врз намалувањето на ризикот од тромбоемболија, формирање на васкуларни плаки, а заедно со примената на аспирирот – го намалуваат ризикот од васкуларни настани, имаат тромбопротеткитвен ефект. Овие поволни атеропротективни ефекти можат да се очекуваат по 5 годишен третман со HCQ. (195).

### **8.2.3 Клиничка презентација на коронарната атерогнеза кај СЛЕ испитаниците со нормален и патолошки МПС наод**

Во однос на клиничката презентација на КАБ кај испитаниците од двете групи доминираа атипичната градна болка и заморот, но без статистички значајна разлика меѓу групите. (Табела 9). Заморот беше позастапен кај СЛЕ-испитаниците со патолошки МПС -26% наспроти СЛЕ испитаници со нормален МПС – 12%. Во претходниот дел, Дел 1-резултати и дискусија, ја зачнавме претпоставката за



присуство на клинички и параклинички знаци (ехокардиографски и од МПС) за дијастолна дисфункција кај СЛЕ испитаниците со патолошки МПС, врз основа на сигнификантно почесто прикажување на ДК кај нив, сигнификантно помали волумени на ЛК, особено крајнодијастолни, па во тој контекст, заморот би можел да биде еден од првите симптоми на почетна дијастолна дисфункција. Во овој дел, Дел 2-резултати и дискусија покажавме дека дијастолната дисфункција е присутна и кај СЛЕ испитаниците со нормален МПС што е и очекувано со оглед на механизмите кои ја причинуваат (зголемено волумско оптоварување, ткивни промени во миокардот, хипертензивни ткивни промени со намалена комплијанса на ЛК). Но, се чини дека и миокардната исхемија (кај испитаниците со патолошки МПС) има значаен импакт врз зачестеноста на дијастолната дисфункција - 26% СЛЕ испитаници со замор и со патолошки МПС, наспроти 12% СЛЕ испитаници со нормален МПС). Дали и какво влијание врз овие показатели од МПС ќе има патолошкиот МПС одн.миокардната исхемија ќе биде анализирано во сите наредни делови од Резултати и дискусија. Дијастолната дисфункција беше ехокардиографски потврдена кај 13,3% од пациентите, подеднакво распределена независно од перфузиониот наод.

#### **8.2.4 МПС карактеристики на детектираните миокардни перфузиони нарушувања**

Во однос на миокардниот перфузионен наод, тој веќе е коментиран во Делот 1 кога СЛЕ испитаници со патолошки МПС се споредувани со контролните испитаници со патолошки МПС. Кај 81% од СЛЕ пациентите со патолошки МПС миокардните перфузиони абнормалности беа присутни во територијата на еден коронарен сад (едносадовно засегање), додека кај 19% од пациентите афектирани беа две од три коронарни артерии. Најчестото едносадовно засегање беше долж ЛАД-васкуларизираната територија, односно најчесто долж меѓукоморната преграда и предниот ѕид, дури кај 66% од пациентите со СЛЕ. Тоа го потврдува и процентот на ЛК миокардна зафатеност од исхемија – 6-24% или среден екстензитет на исхемијата  $9,8 \pm 5,9\%$  наспроти  $3,1 \pm 3,8$  (РЦА) и  $0,7 \pm 1,9\%$  (ЦХ). Исхемијата е доминантен тип на перфузионо нарушување - кај 81% од пациентите и тоа од лесен тип (71% од перфузионите дефекти) и реверзибилна (78% од пациентите). Потешки видови перфузиони нарушувања – умерена и тешка исхемија беа присутни кај 29% од дефектите, кај 21% од фиксен и комбиниран тип.

Во делот 1-Резултати и дискусија, веќе дадовме опширен приказ на релевантната литература која се однесува на детекција на КАБ со МПС и оттука процена на преваленцата на атеросклерозата кај СЛЕ испитаници. Опширно е дискутирана високата споредливост/конклузивност/корелација на нашите резултати, по однос на високиот процент на СЛЕ испитаници со патолошки МПС, како и по однос на една од карактеристиките на детектираните миокардни перфузиони абнормалности, како што се - доминација на исхемичните регии во ЛАД територијата и помал процент исхемични регии во територија на РЦА или ЦХ. Нема објаснение во литературата зошто ЛАД е најзасегната – можно е да се претпостави дека антеросепталната регија работно е најоптоварена поради близината на септумот кој работно/контрактилно е ангажиран истовремено во систолата на двете комори, што како дополнително работно оптоварување се одразува и врз неговата кинетичност, крутост, а секако и врз метаболните процеси на побарувачка и доставка на кислород и др.

Присуството на миокардни перфузиони нарушувања, поточно миокардната исхемија и тоа реверзибилна кај СЛЕ испитаниците со патолошки МПС беше докажана и квантитирана со сумираните скорови во оптоварување и мирување. Статистички значајна беше разликата меѓу сумираниот скор во напор и сумираниот скор на разлика (СДС) меѓу пациентите од двете групи. Сумираниот ССС, СРС и СДС од 3.1/0,6/2,6 ги потврди претходните опсервации за лесна исхемија, доминантно реверибилни промени, не многу опсежни и ги класифицира пациентите во нискоризични (173, 184) Само два СЛЕ пациенти според МПС наодот ги задоволија критериумите за упатување на коронарографија – и кај двата пациенти коронарографскиот наод беше уреден. Имајќи предвид дека кај сите СЛЕ испитаници покажавме повисока вредност на хсЦРП и ЕТ-1 во однос на здравата група контролни испитаници, како и дека вредностите на хсЦРП и на ЕТ-1 сигнификантно беа повисоки кај СЛЕ испитаници со патолошки МПС вс со нормален МПС наод, воопшто, мошне веројатно е перфузионите абнормалности при СЛЕ доминантно да бидат од микроциркулаторна природа, инфламаторна и поради ендотелна дисфункција. Во студијата на Лагана и сор., ниту еден од пациентите со перфузионите абнормалности детектирани со МПС немале опструкција на коронарни садови на коронарограмот. Од друга страна, присуството на фиксните дефекти рефлектира постоење на КАБ пре отколку на ендотелна

дисфункција (170). Во нашата студија дури 21% од испитаниците имаа умерен фиксен или комбиниран перфузионен испад. Согласно ССС-критериумите (едносадовна, не многу опсежна, умерена по тежина исхемија) беше советуван конзервативен третман, следење, корекција на ризичните фактори, без индикација за коронарографија. Но, значајно е што пациентите со абнормален МПС скен, упатени на коронарографија и без оглед на коронарографски докажана несигнификантна стеноза, сепак се во поголем ризик за тврди /големи васкуларни настани споредено со контролна група (13% наспроти 4,2% од контролна група - за периодот на следење од 24 месеци) (213). На тој начин, иако миокардни микроциркулаторни абнормалности го рефлектираат раниот стадиум на атеросклероза асоцирана со СЛЕ, докажано е дека миокардните перфузиони абнормалности се силен независен индикатор на сериозни КВ настани, како миокарден инфаркт (213). Кај овие пациенти, СЛЕ бара регуларни кардиолошки контроли и мониторирање на пациентите. Sella во својата студија изведува став - СЛЕ пациенти со патолошки МПС и присутни 3-4 традиционални ризик фактори задолжително треба да бидат упатени на коронарографска дијагностика за опструктивен коронарна болест.

### 8.2.5 Зголемена ДК и дијастолна дисфункција

Претходно, во Делот 1 од Резултати и дискусија покажавме дека кај СЛЕ-испитаниците со патолошки МПС соредено со контролната група испитаници без СЛЕ (Дел.1.Таб.4) ДК сигнификантно почесто беше зголемена, што го протолкувавме како ефект на волуменското оптоварување, ткивните промени со евентуалната дијастолна дисфункција и др. кај пациенти со СЛЕ. Сега покажавме дека десната комора кај значаен процент испитаници од двете СЛЕ-групи беше зголемена и видлива (26/60 или 43,3% од сите СЛЕ испитаници), овој процент беше нешто поголем во групата со патолошки МПС (48%), наспроти 39% кај СЛЕ испитаници со нормален МПС, но таа разлика не беше сигнификантна (Таб.10)

Очекуван факт, и двете споредувани групи се исклучиво СЛЕ испитаници, и кај двете групи поради основната болест има основ за волуменско оптоварување, ткивни миокардни промени со дијастолна дисфункција, а патолошкиот миокарден перфузионен наод одн. исхемијата во групата со патолошки МПС може да ја објасни сепак поголема зачестеност на зголемената ДК и дијастолната дисфункција во таа група - дијастолната дисфункција е енергетски зависен процес и во услови на исхемија почетен симптом на ЛК дисфункција.

Во однос на левокоморните функционални параметри состојбата е значително поконзистентна. Независно од степенот на перфузиони нарушувања не беа забележани статистички значајни разлики во левокоморните волумени. Изненадувачки беше наодот на статистички значајна разлика во истисната фракција како во мир така и при оптоварување потврдена со параметарски и непараметарски тестови, која беше повисока кај пациентите со патолошки перфузионен наод, иако севкупно кај сите таа беше во рамките на нормалните вредности (Табела 10). Овој парадоксален феномен може да се разбере доколку се потсетиме дека ЕФ е релативен показател- сооднос на СВ/КДВ! Во случајот -дијастолната дисфункција го намалува КДВр/с, а при сеуште очувана систолата СВр/с се одржува висок, што влијае ЕФ да се зголеми!

Со цел да направиме подетален увид за состојбата на дијастолната и систолната функција на ЛК во услови на мирување и оптоварување направивме споредба на ЛК функционални параметри кај пациентите во мир и при напор (Табела 11). Споредбата покажува дека постои сигнификантна разлика меѓу

споредуваните волуменски обележја во оптоварување и мирување, со исклучок на ЕФ во стрес и рест. Промените на сите обележја, вклучително и на ЕФ во стрес и рест студијата, високосигнификантно позитивно корелираат меѓусебно (Табела 12)

Она што ја одликува оваа анализа е фактот дека иако при напор доаѓа до значајно зголемување на крајните ЛК волумени, се зголемува и ударниот волумен што резултира со непроменета истисна фракција (Табела 12), односно иако истата е висока дури и за стандардите на ЕФ изведена од МПС СПЕКТ студиите, отсуствува зголемување при напор, односно можеме да говориме за атенуирана контрактилна резерва, можеби како ран параметар на дијастолно нарушување кое е одлика на пациентите со системски болести на сврзното ткиво.

Во овој дел од претставените резултати и дискусијата по однос на добиените резултатите споредбената анализа на СЛЕ испитаници со нормален МПС и патолошки МПС имаше за цел да издвои обележја на ризичниот профил за КАБ и обележја на СЛЕ асоцирани со патолошкиот МПС.

Наведените опсервации за сигнификантните разлики меѓу групите според СЛЕДАИ, вредноста на хсЦРП и ЛК-функционални параметри беа потврдени и со испитување на коефициенти на нивна корелираност со СЛЕ испитаници со патолошки МПС наод кои покажа статистички значајна позитивна корелација на патолошкиот МПС со високите вредности на СЛЕДАИ, ЦРП, високата дистрибуција на перфузионите дефекти во ЛАД-територијата, сумираните скорови и истисната фракција и обратно, ниски вредности кај пациенти со нормален МПС. (Табела 13).

Во униваријантна анализа, со користење на линеарна логистичка регресиона анализа како обележја поврзани со патолошкиот МПС се издвоија: високата вредност на СЛЕДАИ скорот, на ЦРП и на ЕФ (р/с) (Табела 14). Кога истите беа ставени во модел на мултиваријантна линеарна регресиона анализа (backward conditional) еден независен предиктор на патолошки МПС СПЕКТ наод се издвои, а тоа беше SLEDAI индексот (модел со Mean square 11,003,  $p=0,000$ ), (Табела 15).

Пациентите со патолшки МПС СПЕКТ наод имаа значајно повисок индекс на активност на болеста (SLEDAI индекс), прикажано на Графикон 7, како и повисоки вредности на неспецифичниот маркер на воспаление- Ц реактивниот

протеин (Графикон 7). Како што е прикажано, ROC кривите на SLEDAI индексот и на Ц реактивниот протеин имаат значаен предвидувачки капацитет врз појавата на патолошки МПС СПЕКТ наод со површина под кривата од,724 CI: ,594-,854; p 0,003, за SLEDAI индексот, и: ,664 CI: ,525-,802; p 0,030 за Ц реактивниот протеин.

Од сето изнесено во овој дел од Резултати и дискусија заклучуваме дека следењето на традиционалните ризик фактори кај пациентите со СЛЕ е од вонредно значење, бидејќи тие покажуваат повисока зачестеност кај СЛЕ испитаниците отколку кај општата популација во нашата република, а меѓу нив потенцирачки проатероген ефект можно со веќе детектибилни миокардни перфузиони нарушувања се–ХТА,ХЛП,ДМ. Традиционалните ризик фактори во СЛЕ потенцираната атерогенеза кооперираат со СЛЕ-специфичните ризик фактори – во нашата студија најзначаен од нив е СЛЕДАИ скорот – показателот на активноста на болеста, високи вредности на хсЦРП и ендотелинот. Иако не докажавме сигнификантни разлики меѓу групите според имунолошкиот статус и прокоагулантната тенденција – пациентите со активен имунолошки статус и тромбоген потенцијал треба да се земат во предвид при нивниот скрининг за проценка на миокардна перфузија.

Освен дијагностика / детекција и карактеризација на миокардни перфузиони абнормалности, од кои ќе зависи и препорака за третман на овие пациенти, МПС ги следи и навестува и промените во дијастолната функција и смалената контрактилна резерва, што е дополнителен мотив за регуларни кардиолошки прегледи и менаџирање на пациентите со СЛЕ.

### 8.3 Дискусија - Дел 3

Ризичниот профил за КАБ базиран врз присуството на традиционалните ризик фактори е споредуван меѓу групите испитаници со патолошки МПС, со и без СЛЕ. Претходно покажавме дека испитаниците со СЛЕ имаат 1,8 пати поголема веројатност/ризик за патолошки МПС отколку контролните испитаници без СЛЕ. Дали оттаму би очекуваале СЛЕ испитаниците со патолошки МПС да имаат и повисок степен на ризичен профил за КАБ, со поголем број и поголема зачестеност на традиционалните ризик фактори? Независно од тенденцијата што се работи за тн. Мечувани општи групи, сепак- иако несигнификантно, контролните пациентите без СЛЕ имаа тенденција за потежок ризичен профил за КАБ- почесто присуството на гојност, хипертензија, менопауза, додека СЛЕ испитаниците со патолошки МПС почесто беа оптоварени само со ХЛП. Оттаму, можевме да очекуваме преваленцата на патолошки МПС кај контролните испитаници со несигнификантно потежок ризичен профил да биде еднаква или дури и поголема отколку кај СЛЕ испитаниците, што не се потврди во нашата студија, во која спротивно, СЛЕ испитаниците покажаа повисока преваленца на патолошки МПС. Повисоката зачестеност на ПВБ кај СЛЕ испитаниците индиректно ја предвидуваше и е во согласност со повисоката преваленца на патолошки МПС одн. коронарната артериска болест кај овие испитаници.

Тоа индиректно докажува дека традиционалните ризик фактори само делумно партиципираат во почестата атерогенезата при СЛЕ – од претходната дискусија видовме дека значаен удел во почестата атерогенеза кај СЛЕ имаат СЛЕ-специфични проатерогени ризик фактори како СЛЕДАИ, ЦРП, ЕНДОТЕЛИН, монотерапија (КС+1) (дискусијата во Делот 2). СЛЕ специфичните ризик фактори, заедно со повисоката преваленца, потенцираност/влошеност (од КС терапија) на некои значајни корегибилни традиционални ризик фактори за КАБ, ја објаснуваат 1,8 пати повисоката веројатност за патолошки МПС и атеросклероза кај СЛЕ кохортата.

Во однос на клиничката презентација кај испитаниците од двете групи доминираше атипичната градна болка како симптом, но со подеднаква честота и кај пациентите со СЛЕ и кај испитаниците без СЛЕ ( $p=0,004$ ,  $p=0,000$  со параметарски и не-параметарски тест последователно). Во групата контролни испитаници со

патолошки МПС почесто е застапена ангинозната болка (21% вс 7,4%), додека кај СЛЕ-испитаници со патолошки МПС – заморот (26% вс ниту еден од контролната група) (Табела 17). Мотивот на студијата и беше фокусот да биде ставен на евалуација на атерогенеза кај СЛЕ пациентите со атипична градна болка или асимптоматски за КАБ! Тоа е таргет групата во најгоем број на студии, со оглед на големиот ризик од васкуларни настани, вклучително и прераната смрт од МИ кој што ваквите пациенти го носат, дури и кога се од помладата категорија. Ангинозната градна болка почесто била присутна кај нашите контролни испитаници кои имале нешто поризичен профил за КАБ споредено со СЛЕ испитаниците. Според тоа, повторно можеше да се очекува процентот на патолошки МПС да биде макар за малку повисок токму во таа група, што не се покажа – повисокиот процент на патолошки МПС во групата СЛЕ испитаници уште еднаш потврди дека асимптоматските СЛЕ пациенти се приоритетна група за скрининг на атеросклероза, бидејќи се и асимптоматски и обременети со поразлични фактори за атерогенеза споредено со индивидуите без СЛЕ. Заморот е симптомот кој по својата етиопатогенеза е многу неспецифичен, но во досегашната анализа упорно опстојува токму кај испитаниците со СЛЕ и повеќе кај оние со патолошки МПС. Низ призма на приказот на ДК, регистрираните промените во КДВ,КСВ,ЕФ и веројатно присуство на дијастолна дисфункција, овој симптом треба да добие должно значење при тријажа на пациентите со СЛЕ во ризик од атерогенеза, особено кога ехокардиографскиот наод ќе укаже и на почетна систолна дисфункција! Имајќи предвид дека СЛЕ се јавува како независен ризик фактор за КВБ, се чини недоволно се трага и недоволно се дава значење на отсуството на типичните симптоми за КАБ или јавување на неспецифичните симптоми како заморот. Податок за видот и карактерот на тегобите/дискомфортот во градната регија и симптомите конклузивни со срцевата слабост треба да бидат иницијален чекор во клиничката процена на претест веројатност за КАБ.

### **8.3.1 МПС карактеристики на миокардните перфузиони нарушувања кај СЛЕ испитаници и контролни испитаници**

Во нашата студија се определивме атеросклерозата и перфузионите нарушувања причинети од неа да ги детектираме и евалуираме со методот на ЕКГ



синхронизирана СПЕКТ/КТ МПС, имајќи ја предвид неговата докажана дијагностичка и прогностичка вредност во ова индикационо подрачје.

МПС е нуклеарно-медицински дијагностички метод кој повеќе од три децении успешно се применува за неинвазивна евалуација на КАБ. Истовремено, методот во континуитет се надградува методолошки (дизајнот, протоколите, аквизиционите модалитети, синхронизираната перфузионо-функционална евалуација), технолошки (тридимензионалната томосцинтиграфска информација), Поддржан со моќни комјутерски софтверски пакети (за квантификациона анализа), овој метод денес нуди комплексна информација за перфузионо-функционалниот статус на миокардот при КАБ. Коронарографијата останува златен стандард за дијагностика на опструктивна КАБ, но СПЕКТ/КТ МПС која ги проценува хемодинамските ефекти на КАБ, на ниво на миокардна микроциркулација, има втемелено место на примена како при веќе верифицирана опструктивна болест на КАБ, така и во отсуство на КАБ, кога ја евалуира перфузијата зависна од микроциркулацијата. Сензитивноста на овој метод во детекција на миокардна исхемија е слична на таа за ПЕТ и НМР и изнесува средно 88% во распон од 82 до 98,7%, со специфичноста на методот од средно 61%, во некои студии и до 73,3%-90.9% зависно од бројот на засегнати артерии, примена на модалитети за корекција на атенуационите ефекти како извор на лажно позитивни наоди и др. Примарната примена на МПС во 90-тите била дијагностика на КАБ, одн. идентификација на пациенти кои ќе бидат подложени на инвазивна дијагностичка/интервенциска процедура, наспроти пациентите кои ќе бидат лекувани и водени со конзервативен третман. Постапно, методот прерасна во неодминлива дијагностичка алатка за процена на повеќе аспекти на ова заболување. Безбедна, точна, достапна, МПС освен за дијагностика на КАБ, широко се применува и за ризик стратификација на пациентите со миокарден исхемичен синдром (од опструктивна или неопструктивна природа) проценувајќи го ризикот кај пациентот за развој на меки (срцева слабост, реваскуларизација ПЦИ/КАБПГ) и тврди васкуларни настани (нефатален МИ, срцева смрт). Квантификациските софтвери придонесоа за подетална квалификација /дескрипција на детектираната миокардна исхемија - засеганост на една или повеќе коронарни артерии и нивни територии, карактеристики на исхемијата - тежината, реверзибилноста, опсежноста (изразено во процент на зафатеноста на ЛК миокардна маса). Низ богата клиничка евалуација, секој од овие

дескриптори на детектираната исхемија, се потврдил како корисен параметар во водењето и ризик стратификацијата на пациентите со КАБ. Така, екстензивни, тешки, мултипли реверзибилни дефекти се сврзани со висок ризик од МИ и други васкуларни настани и оттаму, бараат агресивен третман и водење на пациентот. Лесни, ограничени исхемични перфузиони дефекти упатуваат на конзервативен третман, медикаментозен, со одложување на коронарната интервентна процедура до влошувањето на симптомите. Или, секвела од МИ, фиброза од фиксните дефекти, особено доколку се опсежни предиспонираат кон конгестивна срцева слабост, аритмии и нагла срцева смрт. И нормален МПС има прогностичко значење – тој предвидува за пациентот безбеден 2 годишен период, без ризик од васкуларни настани. МПС покрива и многу други индикациони подрачја- евалуација на акутна коронарна синдроми – менаџирање на нестабилна ангина пекторис, процена на спасениот миокард по ПЦИ во тек на АМИ, или процена на резидуална исхемија по прележан МИ (под 10% засегнат ЛК миокард -преживување за 18 месеци над 90%, а при опсежна исхемија- под 50%). Како неинвзивен метод МПС е погодна за следење на ефектот на медикаментозна терапија (регресија или прогресија на исхемија под терапија), процена на ефектот на ревакуларизациона интервенција (детекција на рекурентна рестеноза особено кај асимптоматски пациенти, на графт-оклузијата или прогресија на исхемијата во неревакуларизирана артерија, кога ратата на срцеви збиднувања надминува 50%), преоперативна евалуација на пациенти кои се подготвуваат за операција на ПVB, со висока веројатност (над 90%) за истовремена акутна КАБ и оттаму висок ризик за периперативни срцеви васкуларни настани и низа други (173,174,175, 211,212,213)

Пациенти кои имаат најголем бенефит од МПС се оние со умерена веројатност за КАБ базирано врз возраста, полот, ризик факторите (претест веројатност за КАБ 50%) – кај нив нормален МПС наод упатува на многу ниска веројатност за КАБ. Нормален МПС дури и кај коронарографски докажана болест гарантира ниско јавување - помалку од 2% кардијални настани за 2 годишен период по МПС.

Во Табелата А- претставени се АСР индикационите критериуми за примена на МПС во дијагностичката постапка на КАБ.

<b>Табела А: АСР критериуми за индицираност на МПС American College of Radiology (ACR) appropriateness criteria</b>		
Хронична градна болка	висока веројатност за КАБ	9
Хронична градна болка	низок до умерен ризик за КАБ	8
Диспнеја	суспектно срцево потекло	7
Градна болка	суспектна за акутен коронарен нсиндорм	7
Акутна неспецифична градна болка	ниска веројатност а КАБ	6
Асимптоматски пациенти во ризик од КАБ	низок до умерен и висок	1.2.5

Градуирање: 1-3/ незадолжително, 4-6 пожелно, 7-9 задолжително упатување на МПС

Нашите пациенти, како СЈЕ испитаниците така и контролните испитаници, во претест веројатноста за постоење на КАБ, претставуваа хетерогена група испитаници- значаен дел од нив беа асимптоматски или со атипична градна болка, со диспнеа, со низок до умерен ризичен профил и заедно со присуството кај нив на СЈЕ како силен проатероген ризик фактор, оправдано беа упатувани на МПС. Резултатите покажаа дека значаен процент од нив (31,7% контролни испитаници и 45% СЈЕ испитаници) имаа абнормален МПС наод.

Следниот чекор во анализата на нашите пациенти беше квалификацијата на степенот/тежината на патолошкиот наод добиен со МПС. Целта е – дефинирање на ризикот од срцеви настани и оттаму, на насоките за натамошен третман. Вообичен пристап во проценка на степеност на абнормалност на миокардниот перфузионен наод и ризикот од срцеви настани подразбира фузионирана квантификација на двата критериуми – екстензивност и тежина на миокардна исхемија, во познатиот скор систем - ССС, СРС и СДС, од кои прифатени ставови се: ССС до 3 – претставува нормален МПС, без ризик; ССС 4-7 –лесно патолошки МПС со низок ризик; ССС 8-12-умерен ризик и ССС над 13 – висок ризик за срцеви настани (Табела Б). Истовремено, СДС над или еднакво на 2 е показател на исхемија. ССС од 3 резултира со само 0,9% годишно ниво на ризик за срцева смрт, додека ССС над 12 – значително повисок, 5% ризик за срцева смрт!

**Табела Б- Ризични групи според МПС наод (перфузиони податоци)**

Нормален наод	Нискоризични пациенти со лесно патолошки скен	Умерено ризични пациенти со умерено патолошки скен	Високо ризични пациенти со тешок патолошки скен
ССС<3	ССС 4-7 <1% годишна смртност	ССС 8-12 1-5% годишна смртност	ССС >13 >5% годишна смртност

По однос на дијагностичко-прогностичка вредност на МПС кај нашите СЛЕ испитаници- со високосензитивна, докажана метода покажавме дека преваленцата на атеросклерозата и миокардната исхемија беше повисока кај СЛЕ испитаниците во однос на контролните, потврдувајќи ја важноста на СЛЕ како независен ризик фактор за атеросклероза. Кај 45% од СЛЕ испитаници и 31,7% контролни испитаници, кои притоа беа асимптоматски за КАБ или со атипичен граден дискомфорт, регистриравме лесно до умерено патолошки МПС, согласно на ССС и СДС, и оттаму за некои низок, за други умерен ризик за васкуларни настани. Не помалку важно - согласно на овие критериуми 55% од нашите СЛЕ испитаници или 68,3% контролни испитаници со нормален МПС беа оценети како нискоризични за васкуларни настани.

Миокарден перфузионен скен дозволува визуелизација иа на ДК кога таа е зголемена. Кај СЛЕ испитаниците овој патолошки наод има особено значење што е евидентно од резултатите од сите споредбени анализи на нашиот материјал и што е детаљно дискутирано во претходните делови од Резултати и дискусија. Константноста на овој патолошки наод ќе биде проследена и во понатамошна споредбена анализа на СЛЕ и контролните испитаниците со нормален МПС наод и на СЛЕ испитаници помлади и повозрасни од 45 години.

Gated модалитетот дава можност за проценка на регионална кинетика и глобална ЕФ на ЛК, но и на ЛК волумени, во оптоварување и мирување. Сумираните скорови и сите параметри од ЕКГ синхронизираниот студија се јавуваат како значајни предиктори на период на преживување без васкуларни настани (213). Како независни прогностикатори добиени од СПЕКТ МПС Gemelli ги издвојува- СРС и СДС. Во истата метаанализа покажано е дека показателите добиени со Gated

МПС ја надградуваат прогностичката информација добиена од клинички, лабораториски, ЕКГ и ехокардиографски обележја, додека ангиографијата изведена по Gated МПС дополнително не ја зголемува прогностичката моќ на независните предиктори дефинирани од претходните клиничко-дијагностички испитувања.

Кај испитаниците од двете групи доминираа перфузиони дефекти во ЛАД васкуларизираната територија (кај 68% од сите 57 регистрирани перфузиони дефекти), притоа преобладаа лесни перфузиони дефекти во однос на тежината, и реверзибилни дефекти во однос на типот, но без статистички значајна разлика меѓу контролните и СЛЕ испитаници (Табела 18). Умерените дефекти беа нешто позастапени кај контролните испитаници со патолошки МПС (38% вс 26%) но затоа фиксните дефекти кај СЛЕ испитаници со патолошки МПС (22% вс 6%). Втора по засегнатост беше РЦА васкуларизираната територија, и тоа кај 26% од регистрираните перфузиони дефекти, повторно без значајна меѓугрупна разлика. Единствено статистички значајна разлика беше забележана во однос на испади долж Цх васкуларизираната територија кои беа присутни само кај 3 (6%) пациенти и сите кај СЛЕ испитаници ( $p = 0,022$ ). (Графикон 12) Последователна анализа која ја направивме беше да процениме во колку васкуларни територии се протегаат дефектите, и дали и кај колку од нив се присутни само реверзибилни, само фиксни испади или комбиниран наод. Доминантно пациентите имаа перфузиони дефекти во една васкуларна територија (80% од 46 пациенти со патолошки МПС), додека само 9 (20%) пациенти перфузионите дефекти беа регистрирани во две васкуларни територии, при што во сите случаи ЛАД беше вклучена. Кај 87% од пациентите подеднакво распоредени кај контролните испитаници и СЛЕ испитаниците дефектите кореспондираа со наод за исхемија. Сумираните скорови го следат овој тренд со релативно ниски вредности, без значајна разлика меѓу групите. Но, ССС во групата СЛЕ испитаници со патолошки МПС се јавуваше во опсег 1-10 а во групата контролни испитаници со патолошки МПС 1-11, што значи дека дел од пациентите имаа и повисоки ССС и согласно ССС критериумите за умерено патолошки МПС наод (ССС над 8) беа упатувани на коронарографија. Од сите 46 пациенти со патолошки МПС наод, само шест биле подложени на селективна ангиокардиографија. Од нив само кај двајца пациенти, од вкупно пет со стрес-индуцирана исхемија, коронарографскиот наод детектирал стеноза на големите коронарни артерии – обструктивна коронарна болест. Кај еден пациент со фиксен

перфузионен испад кој исто така бил подложен на коронарографија наооот бил уреден (Графикон 13). Фактот дека кај мал број од испитаниците со патолошки наод била препорачана и изведена коронарографија говори дека предимно се работело од една страна за помали перфузиони испади (што кореспондира и со наодот од сумираните скорови), но исто така и со природата на васкулопатијата како кај пациентите од контролната група така и кај пациентите со СЛЕ. Имено за сите испитаници од овој ризичен профил одлика во рана фаза на болеста е нарушување на ниво на микроциркулацијата, а дури во покасна фаза ендотелната дисфункција прогредира до целосен развој на атеросклероза – преку ендотелно оштетување, воспаление, формирање на реверзibilна, а потоа ирреверзibilна плака со стеноза и оклузија на големите субепикардни коронарни артерии.

МПС наод, наспроти коронарографскиот наод – кој на кого да верува? Коронарографијата како анатомска метода ја проценува тешината на опструктивната лезија во базални услови- мирување. МПС како функционална метода го мери коронарниот проток во оптоварување, кој зависи од тежината на стенозата, васкуларниот тонус на епикардните артерии и коронарната микроциркулација. При напор, ендотелна дисфункција со консеквентна вазоконстрикција и миокардна исхемија може да ја придружува и најмалата атероматозна плака (катехоламинско празнење!). Од истите причини, умерена стеноза во напор станува проток-лимитирачка. Тоа значи дека перфузиониот дефект при лесна до умерена коронарна стеноза претставува вистински наод, а не лажно позитивен резултат. Дополнително, коронарната проточна резерва (разлика проток во стрес-проток во мирување) е посензитивен предиктор на тврди срцеви настани, отколку коронарографијата, а коронарната проточна резерва и зголемување на коронарната васкуларна резистенција со анатомски нормални коронарни садови обратно корелираат со присуството и бројот на традиционалните ризик-фактори – ХЛП, ХТА, ДМ, гојноста, токму тие кои и се најпреваленти кај СЛЕ испитаници.

### 8.3.2 ДК и функционален статус на ЛК во испитуваните групи

Наспроти мошне компарабилни и речиси идентични карактеристики на регистрираните миокардни перфузиони нарушувања кај СЛЕ испитаниците и контролните испитаници со патолошки МПС, сосема поинаква е состојбата со левокоморните функционални параметри аквирани од МПС студијата.

Во услови на пациенти со скоро идентичен ризичен профил, со статистички незначајни разлики во перфузионите наоди, пациентите со СЛЕ покажуваат статистички значајни разлики во ЛК-ните функционални карактеристики, дури иако истите се во нормалниот опсег. Имено, значително пониски ЛК волумени на крај на систола и дијастола при идентични ударни волумени и повисока истисна фракција како во мир (понагласено), така и по оптоварување говори за дијастолната крутост и намалена комплијанса на ЛК. Притоа треба да се додаде и намалената контрактилна резерва кај нив, споредено со контролните пациенти со патолошки МПС наод, а без СЛЕ (изразена преку делта ЕФ), како и почестото прикажување на ДК кај оваа популација пациенти. Контрактилната резерва (дефинирана како пораст на ЕФ по напор за најмалку 5% единици) е отсутна кај двете групи испитаници, но поизразено кај пациентите со СЛЕ. Ова значи дека пациентите со СЛЕ имаат значителни нарушувања не само на дијастолната функција, но и на систолната функција во една рана претклиничка фаза (Табела 18 и Графикон 14).

Во униваријантната анализа, како обележја поврзани со патолошкиот МПС наод се издвоија ЛК-ските волумени со негативна поврзаност (КСВс/р;КДВр) и прикажување на десната комора (Табела 19), како и ЕФ, одредени со ехокардиографија и МПС (стрес и рест студија) исто така со негативна корелација.

При мултиваријантна логистичка регресиона анализа (backward conditional), со внесување на обележјата кои покажаа статистичка значајност при униваријантна анализа, во краен модел со Chi square 26,951,  $p < 0,000$ , со процент на точна предикција од 77% се издвоија два независни предиктори на СЛЕ: крајно-дијастолниот волумен во мир (понизок кај болните со СЛЕ) и прикажувањето на десната комора.(Табела 20)

ROC кривата на прикажана десна комора на МПС наодот има значаен предвидувачки капацитет за патолошки МПС наод и СЛЕ, со површина под кривата од ,688 CI: ,534-,842; p 0,031; додека КДВр: ,341 CI: ,183-,499; p 0,069.

Дали суспекцијата за постоење на суптилната десно и левокоморска дисфункција кај нашите СЛЕ испитаници е патогенетски ексклузивитет изолирано на атеросклерозата и миокардната исхемија или и на други СЛЕ-иницирани патофизиолошки механизми, останува да проследиме преку споредбената анализа на овие параметри и меѓу подгрупите СЛЕ и контролни испитаници со нормален МПС наод, и меѓу подгрупите помладите наспроти повозрасните испитанци.



## 8.4 Дискусија - Дел 4

Ризичниот профил на пациентите со нормален МПС наод кај пациентите со СЛЕ не се разликуваше од ризичниот профил на контролните испитаници (Табела 21 и Графикон 17). Нивната оптовареност со одделни традиционални ризик фактори се разликуваше, но таа различност општо гледано беше избалансирана. Имено, СЛЕ испитаниците несигнификантно почесто имаа ДМ, беа пушачи, беа во менопауза и со фамилна анамнеза, но затоа контролните испитаници имаа почесто присуство на следните традиционални ризик фактори- ХТА, ПВБ, ХЛП. Двете групи не се разликуваа ниту според просечниот број на традиционални ризик фактори -  $2,24 \pm 1,4$  во контролната група, наспроти  $2,15 \pm 1,5$  во групата СЛЕ испитаници. Според клиничка претест процена на ризичниот профил за КАБ испитаниците во двете групи припаѓаа на категорија на низок до умерен ризичен профил. Просечниот број на традиционални ризик-фактори во двете подгрупи со патолошки МПС наод (Резултати, Дел 3) беше значително повисок -  $2,79 \pm 1,69$  во групата контролни и  $2,44 \pm 1,85$  во групата СЛЕ испитаници ( $p < 0.05$ ), што упатуваше и на нивниот потежок ризичен профил, кој партиципираше во развојот на миокардните перфузиони абнормалности и резултираше со патолошки МПС наод.

Споредбената анализа на групите по однос на клиничката презентација на КАБ, освен очекуваниот наод на доминација на атипичната симптоматологија за КАБ кај двете групи испитаници ( $p < 0,000$ ), повторно ја издвои групата на СЛЕ испитаници, овој пат со нормален МПС наод, со значајна преваленца на појавата на симптомот - ЗАМОР. Истовремено, во групата СЛЕ испитаници со нормален МПС ехокардиографски беше регистрирана нормална просечна вредност на ЕФ, гранично сигнификантно пониска од просечната вредност на ЕФ кај контролните испитаници со нормален МПС. При отсуство на миокардни перфузиони нарушувања овој симптом и пониската ЕФ од таа во контролната група би можеле да претставуваат клиничка манифестација на миокардните ткивни промени, типични за СЛЕ. Врз оваа опсервација се надоврзува и следниот факт- иако ова беа пациенти со уреден МПС наод, сепак кај неколку пациенти беше регистриран наод на нехомогена акумулација на радиопрепаратот кој според прогностичките МПС студии има значење во смисол на прогностикација на развој на кардиомиопатија. Вкупно кај пет пациенти беше регистриран ваков наод и тоа кај еден во ЛАД

васкуларизираната територија, еден во Цх, а дури кај тројца во РЦА васкуларизираната територија (Табела 23). Сето заедно го објаснува очекуваниот сигнификантно повисок процент на СЛЕ испитаници со нормален МПС со зголемена десна комора (39%), во однос на контролните испитаници со нормален МПС (10%) ( $p < 0.003/0.005$ )

За разлика од СЛЕ испитаниците со патолошки МПС наод вис а вис контролните испитаници со патолошки МПС (Дел 3), во оваа испитувана подгрупа не беа забележани статистички значајни разлики во левокоморната функција изразени преку анализата на левокоморните волумени и пресметана истисна фракција (Табела 23 и Графикон 18). Лесна различност, со гранична статистичка значајност имаше меѓу групите по однос на разликата во ЛК крајносистолен волумен и ежекциона фракција во мир, кои беа пониски кај пациентите со СЛЕ. Но ROC кривите за сите ЛК-морни функционални параметри покажаа отсуство на статистички значајна предиктивност (Графикон 20). Сепак, она што е за одбележување е фактот дека константно се следи изостанок на контрактилна резерва [ $\Delta$  ЕФ (ЕФс-ЕФр)], што може да се смета за еден од раните супклинички знаци на ЛК дисфункција кај пациенти кои се сериозно обременети со мноштво ризик фактори (во просек секој пациент имаше 2,2 или 2-3 мајорни ризик фактори).

Кај оваа субпопулација на пациенти која не покажа статистички значајна разлика во скоро ниту едно од обележјата, патолошкиот наод на приказ на десната комора на МПС студијата во групата СЛЕ-испитаници со нормален МПС се издвои како единствено статистички значајно обележје во униваријантна анализа (ExpB 5,850 (CI 1,681-20,354);  $p=0,005$ ). ROC кривата на деснокоморен приказ на МПС студијата покажа значаен предвидувачки капацитет за СЛЕ со површина под кривата од ,647 CI: ,517-,777;  $p=0,032$ , дури и во услови на нормален МПС наод (Табела 19)

Во збирниот осврт кон перзистентниот тријас на обележја- заморот, наодот на зголемена ДК, намалените ЛК волумени и отсуството на срцевата резерва, високоверојатно тријасот претставува почетен стадиум на срцева дисфункција, десно и левокоморска. Морбидитетот и морталитетот при СЛЕ значително се зголемуваат при срцево засегање настанато при ова заболување. Притоа, изненадувачки почесто миокардната дисфункција постои во скриена форма,

поретко во клинички манифестна. Коронарната артериска болест претставува честа патогенетска основа за ЛВ дисфункција, индуцирана со оптоварување и лесно се детектира со конвенционалните дијагностички процедури (стрес-ехо, ЕКГ-СПЕКТ МПС), но при СЛЕ и други сериозни заболувања на сврзното ткиво (системска склероза, ревматоиден артрит и полимиозит) како значаен клинички проблем и дијагностички предизвик се наметнува и дисфункција на десната комора. Нејзината рана детекција е од голем интерес, со оглед на нејиното круцијално значење за прогнозата на СЛЕ (110), а како мошне сензитивни во нејзиното разоткривање се препорачуваат ехокардиографските техники – ергометриско или фармаколошко стрес-ехо, дво- и тродимензионална деформациона (speckle tracking) ехокардиографија, со истовремена проценка на постеење и на пулмонална хипертензија. Alizadehasl ги препорачува овие стрес-ехокардиографски модалитети кај пациенти кои се жалат на атипична градна болка, заморот и диспнеа, без претходна историја за КАБ. Во базални услови (мирување) конвенционалните ехокардиографски параметри вообичаено не регистрираат кардијална дисфункција, но во услови на оптоварување (exercise stress echocardiography) и постигнување на максимална срцева фреквенција, заморот и диспнеата се влошуваат, ЛВ глобални и регионални функционални параметри покажуваат нормален и очекуван одговор на стрес, додека ДК дисфункција (сistolна и дијастолна) станува силно евидентна и разоткриена со зголемување на ДК кавитет и драстичен пораст на пулмонален артериски притисок (над 30 ммХг). Белодробната хипертензија во услови на мирување кај СЛЕ болните има широк распон на преваленца – 0.5 до 43% а се јавува како независен предиктор на СЛЕ, со 3 годишно преживување од 44.9%. Стрес- индуцирана белодробна хипертензија со конкомитантна ДК дисфункција е тешка, сериозна компликација и на СЛЕ и на сите болести на сврзното ткиво, со слична патогенеза и со висока превалентност - 46%. Но, зголемениот притисок во белодробната циркулација и зголемениот ДК- притисок не мора да бидат единствени причини за ДК дисфункција. Примарното оштетување на миокардната микроциркулација исто така, како и развојот на интерстицијална фиброза се карактеристични примарно ткивно-циркулаторни промени на миокардот со неговото оштетување и нарушување на subendocardal fibers. Дополнителен патогенетски фактор, мошне реално присутен кај пациенти со СЛЕ се и атеросклерозата со прогресивната микроциркулациона васкулопатија, одржувачка

инфламаторна компонента, ендотелна дисфункција, и можно активирана тромбогенеза. Миокардната исхемија при неопструктивна и опструктивна коронарна болест очекувано ги засега енергетски зависните функции на миокардот – процесот на дијастолна релаксација и систолна контракција, што неповолно се одразува на коморското полнење, тенденција кон белодробниот застој и конгестија и повторно ДК волуменско оптоврување, покрај ДК дисфункцијата. Со оглед на висока зачестеност на ХТА кај СЛЕ болните, таа може преку притисочното оптоврување и ЛК концентрична хипертрофија и ригидитет на миокардот да ја потенцира ЛК дијастолна дисфункција, ДК оптоврување, особено доколку постои и воуменско оптоврување, генерирано од пролонгирана КС терапија. Имајќи го сето наведено предвид, не изненадува фактот што симптомите на ДК и ЛК дисфункција, иако во суптилна форма се присутни и кај СЛЕ испитаници со нормален МПС.

## 8.5 Дискусија - Дел 5

По однос на дијагностичко-прогностичка вредност на МПС кај нашите СЛЕ испитаници- со високосензитивна, докажана метода покажавме дека преваленцата на атеросклерозата и миокардната исхемија беше повисока кај СЛЕ испитаниците во однос на контролните, потврдувајќи ја важноста на СЛЕ како независен ризик фактор за атеросклероза. Притоа, подоендаво често атеросклерозата беше присутна како кај повозрасните така и помладите СЛЕ испитаници. Со тоа ја потврдивме оправданоста на таргетирањето на млади, асимптоматски СЛЕ испитаници со низок до умерен ризик за КАБ како мошне важна СЛЕ кохорта за скрининг на КАБ и превенција на МИ! Исто така, кај 45% од СЛЕ испитаници и 31,7% контролни испитаници, кои притоа беа асимптоматски за КАБ или со атипичен граден дискомфорт, регистриравме лесно до умерено патолошки МПС, согласно на ССС и СДС, и оттаму за некои низок, за други умерен ризик за васкуларни настани. Не помалку важно - согласно на овие критериуми 55% од нашите СЛЕ испитаници или 68,3% контролни испитаници со нормален МПС беа оценети како нискоризични за васкуларни настани.

Во овој дел од Резултати и дискусија целта ни беше да ја процениме преваленцата на миокардните перфузиони нарушувања (или патолошките МПС) /да процениме

дали преваленцата на миокардните перфузиони нарушувања се разликува меѓу групите помлади и повозрасни СЛЕ испитаници и да го анализираме влијанието на ризичниот профил за КАБ врз зачестеноста на патолошките МПС во двете групи СЛЕ испитаници. Заедно со претходните сознанија, а завршно со оваа анализа, би можеле да го дефинираме ризичниот профил за атерогенеза кај млади жени заболени од СЛЕ и предложиме рутински достапни, основни дијагностички маркери или сурогати на атеросклероза за нивна тријажа и стратификација по однос на ризик од прематурна атеросклероза, васкуларни настани, меѓу кои и миокарден инфаркт.

Патолошки МПС беше регистриран кај 44,5% (12/27) СЛЕ испитаници помлади од 45 години и кај 45.5% (15/33) СЛЕ испитаници повозрасни од 45 години ( $p=ns$ ) (Табела 27). Или, покажавме речиси идентична преваленца на миокардни перфузиони нарушувања кај повозрасни и помлади пациентки со СЛЕ. Тоа беше, а и не беше изненадување со оглед на бројни реферирања во литературата која овој проблем, проблем на рана, зачестена атеросклероза кај млади, пременопаузни жени го смета за алармантен и приоритетен (171, 172, 65). Логично беше да побараме објаснение и потврда на нашата опсервација низ анализа на ризичниот профил на двете групи испитаници, помлади и повозрасни од 45 години и споредба на карактеристиките на нивната основна болест – СЛЕ, или споредбата на нивните СЛЕ-специфични ризик фактори за атерогенеза.

Споредуваните групи пред се сигнификантно се разликуваа според возраст-средната возраст во помладата група изнесуваше  $37,0 \pm 4,5$  години, а во повозрасната група -  $57,4 \pm 6,4$  години ( $p < 0,000$ ). Што се однесува пак до ризичниот профил за КАБ на повозрасните, наспроти помладите СЛЕ испитаници (Табела 25), како што беше очекувано, повозрасните СЛЕ пациенти освен што беа повозрасни, покажаа потежок ризичен профил: со сигнификантно повисок процент на пациенти со ХТА ( $p < 0,004/0,005^{**}$ ) и со 2,3 OR за хипертензија, со позитивна за КАБ фамилна историја ( $p < 0,004/0,005^{**}$ ) и со 4,1 OR за фамилна историја на КВБ, со менопауза ( $p < 0,000$ ). Несигнификантно, но почесто имаа и ПАБ, дислипидемија и гојност. Дополнително, повозрасните СЛЕ испитаници имаа сигнификантно поголем број ризик фактори за КАБ споредено со помладите субјекти (2.9 vs 1.4,  $p < 0,000/0,001$ ). Констатиравме дека повозрасните испитаници со СЛЕ навистина презентираат

потешко опотварување со традиционални ризик фактори за КАБ, кои сами по себе би можеле да бидат одговорни за високиот процент пациенти со патолошки МПС!. Од друга страна, со оглед на помалку ризичен профил за КАБ на помладите испитаници, изненадуваше нивната висока преваленца на патолошки МПС, идентична како и во повозрасната група, што само по себе ја потврдува агресивната, прематурната природа на атеросклерозата кај млади, пременопаузни жени причинета од дополнителниот ризик фактор- лупусот. Сепак, иако помалкубројни некои од традиционалните ризик фактори кај помладите СЛЕ испитаници се почесто застапени отколку во општата популација во Р.Македонија – ХТА, ДМ, ХЛП, а секако една петина од овие испитаници се активни, примарни пушачи што е особено неповолен ризик фактор при СЛЕ. Но, повторно преваленцата на патолошките МПС е идентична како кај повозрасни СЛЕ испитаници со повисок ризичен профил за КАБ. Тоа исто така индиректно го потврдува ставот дека традиционалните ризик фактори само парцијално, не исцело учествуваат во патогенезата на КАБ кај овие болни. Со оглед дека традиционалните ризик фактори кај помладите испитаници имаа само поддржувачки, базален ризик за атеросклероза, каков беше ризичниот профил на двете групи пациентки, базиран врз СЛЕ специфичните ризик фактори за атеросклероза?

По однос на клиничката презентација на СЛЕ (Табела 25) – очекувано, двете групи сигнификантно се разликуваа според времетраењето на СЛЕ- повозрасните СЛЕ испитаници очекувано имаа и сигнификантно подлготраење на основната болест. Групите несигнификантно се разликуваа според СЛЕДАИ скорот, плазматските концентрации на ЦРП, имуношката активност на болеста (процент на испитаници со позитивни аДНА, АНА) и прокоагулантна тенденција (процент на испитаници со позитивни аФЛ, ЛА). Но, кај двете групи испитаници болеста беше во активна фаза - како во повозрасната група, така и во групата помлади СЛЕ испитаници регистрирани се повисоки вредности на активноста на СЛЕ преку високи вредности на СЛЕДАИ скорот, на инфламаторна активност преку висока вредност на ЦРП, висока имунолошка активност (висок процент на аДНА, АНАИ) и значајна прокоагулантна активност – кај повеќе од половина помлади пациенти со СЛЕ докажани се позитивни аФЛ, ЛА! Плазак во својата студија, докажал дека во групата СЛЕ испитаници со патолошки МПС и висок коронарен калциумски скор, сигнификантно поголем е процентот на испитаниците со позитивни маркери на

прокоагуланта активност, меѓу кои и аФл, ЛА! Нивното присуство тој дури го поврзува со тешките миокардни перфузиони дефекти детектирани со МПС, поточно, со непрепознаени состојби на микроангиотромбоза во миокардната микроциркулација. Заедно со другите неповолни карактеристики на основната болест (висок СЛЕДАИ, ЦРП) кај помладите испитаници аПЛ антитела и ЛА би можеле да го објаснат високиот процент на патолошки МПС кај нашите испитаници. Споредуваните групи сигнификантно се разликуваа и според терапевтскиот пристап - дури 41% од помладите СЛЕ пациенти се лекувани со атеропротективна - полимодалитетна терапија (КС+2/3/4 анти СЛЕ медикаменти), наспроти 12% кај повозрасните СЛЕ испитаници, или - повозрасните СЛЕ испитаници почесто биле на атерогена - мономодалитетна терапија КС+1 (88% наспроти 59% помлади СЛЕ) ( $p < 0,020/0,039$ ). Детален осврт на овој фактор на атерогенеза следи во понатамошниот текст.

Висок СЛЕДАИ кај младите СЛЕ пациенти, високи вредности на хсЦРП и висок процент на пациенти со позитивни антитела сугерираат понагласена имунолошки-медирана инфламаторна компонента во рамките на СЛЕ. Овие параметри во бројни студии се препознени како СЛЕ-специфични ризик фактори на атерогенеза (214, 190, 207, 208). Дополнително, повисок процент на пациенти со позитивни аПЛ антитела и ЛА моат да ја комплицираат атероскелерозата зголемувајќи го ризикот за развој на антофофолиидни синдром, тромбогенеза, тромбоемблизам (215). Во контекст на тоа, на овој начин оптоварени млади пациенти се стратифицираат како група со висок ризик од МИ и срцеви настани. Ваков ризичен профил побарува поагресивно лекување на основната болест кај млади пациенти што се покажа и во нашата студија. Мономодалитетна терапија и лоша контрола на болеста се промотри на атерогенеза (214, 190, 207, 208, 215) за разлика од високи дози на КС, мултимодалитетен третман на СЛЕ, особено со HCQ кој обезбедува добра контрола на болеста, особено антиинфламаторна (195) делувајќи атеропротективно.

Како дополнително на претходно елаборираното - значајна позитивна корелација, со ниво на значајност од 0,01, беше забележана за пациентите над 45 години со времетраењето на болеста, CRP плазматските концентрации, присуството на артериска хипертензија, фамилна историја на КВБ, менопауза и поголем број на

КВБ ризик фактори, а негативна корелација со комбинираната тројна болест-модифицирачка терапија (Табела 26).

Атипична симптоматологија доминираше во двете групи испитаници, со подеднаква застапеност и во групата помлади и повозрасни СЈЕ испитаници (ns). Тоа беше еден од инклузионите критериуми за влез во студијата. Но, заморот како симптом беше присутен кај двете групи испитаници, почесто кај повозрасните. Во досегашната анализа симптомот замор, се јавуваше константно кај сите испитаници со СЈЕ, независно од возраста и со поголема зачестеност отколку кај контролните испитаници. Овој симптом заслужува да се објективизира и поткрепи со некои значајни показатели на срцевата функција дијастолна и систолна, низ корелирање со нормалниот или патолошки МПС, возраста на СЈЕ пациентите и сл.

Како што претходно кажавме, според преваленцата на патолошки МПС наоди двете групи не се разликуваат, процентот на СЈЕ испитаници со патолошки МПС е речиси еднаков независно од возрасната група (44,4% помлади, 45,5% повозрасни). Во однос на карактеристиките на миокардните перфузиони абнормалности, МПС наодот прикажа речиси идентични белези по однос на тежината и реверзибилноста на перфузионите абнормалности, било да ги разгледувавме по групите (вкупно СЈЕ со патолошки МПС; помлади и постари СЈЕ со патолошки МПС) или по васкуларни територии- во двете групи доминираше лесен тип на стрес-индуцирана исхемија (реверзибилна), но кај една третина од пациентите во двете групи најдовме и умерена исхемија со фиксен тип на промена, почесто кај постарите СЈЕ испитаници. Кај младите СЈЕ испитаници доминантно стануваше збор за едносадовна болест и тоа со засегање на ЛАД, додека кај повозрасните покрај најчесто афектирана ЛАД беше регистрирано засегање и на другите две артерии, не само како едносадовна, туку и како двосадовна болест. Сите наведени промени статистички не беа сигнификантни-единствена значајна разлика беше регистрирана во РЦА васкуларизираната територија, каде перфузиони дефекти беа регистрирани само кај СЈЕ пациентите на возраст над 45 години (Табела 27 и Графикон 21). Ваквата дистрибуција на миокардните перфузиони абнормалности ги потврдија и параметрите на екстензивност на исхемија (процент на ЛВ миокардна маса во исхемија) – најопсежни перфузиони нарушувања беа измерени во ЛАД регијата, потоа во РЦА



васкуларната територија. Сумираните скорови, како скорови на екстензивност и тежината на исхемијата се совпаѓаа со визуелната импресија при скенска интерпертација на доминатно присуство на лесена тип, реверзибилна исхемија (околу 70 % од пациентите) но и умерена, ретко тешка исхемија, со одлики на фиксни перфузиони дефекти (околу 30% од пациентите). Сумираните скорови добиени од МПС во рутинската дејност на кардиолозите имаат значајна примена во кардиологијата при водењето на пациентите со КАБ, како во оценката на ризикот од васкуларни настани (тврди и меки) така и при тријажирањето на пациентите за инвазивни интервентни процедури. Согласно сумираните скорови, нашите пациенти беа квалификувани како пациенти со низок до умерен ризик од васкуларни настани и согласно на тоа им беше советуван конзервативен третман со корекција на ризичните фактори и следење на болеста. Според сумираните скорови и проценетиот ризик за КВ настани, само на 6 пациенти (4 од контролните испитаници, 2 од СЛЕ испитаници ) им беше индицирана коронарографија. Ниту кај еден не беше докажана опструктивна коронарна болест. Воопшто, при СЛЕ поверојатно е миокардните перфузиони нарушувања да се од микроциркулаторната природа одн. постоење на неопструктивна коронарна болест. Тоа не го намалува значењето на патолошкиот миокарден перфузионен скен имајќи в предвид дека микроциркулаторните нарушувања го зголемуваат ризикот од васкуларни настани и треба да бидат препознаени. Селла 2003 година без оглед на природата на миокардните перфузион нарушувања предлага кај сите пациенти со патолошки МПС и минимум 4 традиционални ризик фактори да бидат упатени на коронарографија. Резултатите од нашата студија и севкупната анализа на МПС скеновите се мошне слични и компарабилни со многуте други соопштени во последната деценија.

Во поглед на лево-коморните (ЛК) функционални параметри добивме многу интересни резултати. Досегашните споредбени анализи упатуваат на тенденција СЛЕ испитаниците, споредено со контролните почесто да имаат зголемена ДК, а како функционални особености, да одржуваат ЛК систолна функција нормална, идентична во стрес и мирување, одн. без срцева резерва, и сето тоа при помали ЛК крајнодијастолни и крајносистолни волумени, било само во стрес или релаксација, било во двете студии. Ваквиот наод ја рефлектира почетна дијастолната и систолна функција, веројатно причинета од хемодинамски и ткивни миокардни нарушувања

кои оперираат на нивото на прелоадот, миокардната крутост и дијастолната комплијанса, почетни енергетски промени во исхемичниот миокардодобено кај побозрасни пациенти и др. Имено, пациентите од група помлади од 45 години имаа значително повисоки вредности за крајно-дијастолниот, крајно-сistolниот и ударниот волумен во мир и по напор, споредено со пациентите во групата побозрасни СЛЕ испитаници, или обратно – повозрасните СЛЕ испитаници имаа сигнификантно пониски ЛК волумени. Но, не беа забележани разлики во истисната фракција, која беше очувана во двете групи (Табела3и Графикон2). Во наредните поглавја ЛК волумени на секоја од групите ќе бидат корелирани со ЛК волумените во соодветните групи контролни испитаници. Досега дискутираната дијастолна дисфункција и почетна систолна е асоцирана со возраст, времетраење на болеста, кога СЛЕ со своите ефекти на ткивно оштетување, ХТА, волуменското оптоварување и други почесто причинуваат замор, видливост на зголемена ДК и почетна ДК дисфункција.

Во однос на ЛК функционални обележјата генерирани од МПС студијата, високо значајна негативна корелација меѓу повозрасните СЛЕ испитаници беше забележана за лево-коморните волуменски обележја, со ниво на значајност од 0,01 (Табела 4 и Графикон3).

Овој наод ги поткрепува сознанијата за СЛЕ и другите системски болести со афекција врз срцето која типично отпочнува со дијастолна дисфункција поради зголемената миокардна крутост, која со тек на време (на траење на болеста) резултира со намалување на крајно-дијастолните волумени, но со сочувана систолна функција изразена преку ежекционата фракција.

Статистички значајна разлика меѓу пациентите од двете возрасни групи беше забележана во терапевтскиот пристап кај пациентите со нормален МПС наод ( $p > 0,000$ ). Имено, ниту еден пациент од групата над 45 години не беше на мултимодалитетна терапија, но затоа 78% биле на терапија со КС + антимальарик – литературните соопштенија го подржуваат ставот дека терапијата со антимальарици има бројни позитивни ефекти со атеропротективен карактер. Помлади СЛЕ пациенти мошне често пак биле лекувани со мултимодалитетна терапија – 67%, што исто така во литературата е препознаено како атеропротективен тип на терапија. За разлика од нив кај СЛЕ пациентите со патолошки перфузионен наод не беше

забележана статистички значајна разлика во терапевтскиот пристап, но само 27% од повозрасните и само 8% од помладите СЛЕ испитаници биле на мултимодалитетна терапија, што е исклучително неагресивен пристап во лекувањето кој може навистина партиципира во атерогензата кај СЛЕ. Помладите СЛЕ испитаници меѓу тоа почесто беа заштитени со терапија со антимаперирик. (Табела 29), со што донекаде е постигнат атеропротективен ефект од терапијата. Потребни се поголеми проспективни студии за пообјективно проценување на балансот меѓу проатерогените и атеропротективните терапевтски протоколи при СЛЕ.

Како униваријантни обележја поврзани со групата на возраст над 45 години се издвоија артериската хипертензија, фамилната оптовареност за КВБ, поголемиот број на ризик фактори и екстензивноста на перфузиониот испад долж РЦА васкуларизираната територија. Спротивно, одлика на пациентите под 45 години беа: повисокиот SLEDAI индекс, и повисоките ЛК волумени во услови на мир и по напор. Кога како коваријанта го вклучивме наодот од МПС студијата, дополнително се издвоија одредени обележја и тоа: ХТА и SLEDAI индексот кај пациентите со патолошки МПС наод, додека лево-коморните волумени значајноста ја потврдија кај пациентите со нормален МПС наод. Терапевтскиот третман во смисол на тројна болест-модифицирачка терапија, исто така се издвои само како униваријантен предиктор кај пациентите со нормален МПС наод (Табела 30).

Со помош на Multivariate Binary Logistic Regression Model: Backward Stepwise (Conditional) моделот беше креиран модел за предвидување со  $\chi^2$  square 43,288, sig 0,000, со процент на точно предвидување од 83,1%, од единаесет униваријантни предиктори: SLEDAI индекс, Тераписка категорија, Број на КВБ ризик фактори, ХТА, фамилна историја, КДВ, КСВ и СВ во стрес и рест услови, со што беа идентификувани пет независни предиктори: повисок SLEDAI индекс во Група 1 ( $p=0,019$ ), кортико+двојна комбинирана терапија ( $p=0,003$ ), повисок КДВ во стрес услови ( $p=0,024$ ), и артериска хипертензија ( $p=0,004$ ) и фамилна историја ( $p=0,054$ ) во Група 2 ( $\geq 45$ г) (Табела 31).

ROC кривата на SLEDAI индексот има значаен предвидувачки капацитет со површина под кривата од ,663 ( $p=0,031$ ), и 95% CI од ,519-,807.Истата висока статистичка предвидувачка моќ беше демонстрирана за сите ЛК волумени (Графикон24).Како што е прикажано, ROC кривите за ЛК-те крајно-дијастолни,

крајно-систолини и ударни волумени во стрес и рест услови се, како што следи: КДВс, површина под крива ,748 ( $p=0,001$ ), и 95% CI од ,622-,874; КСВс, површина под крива ,732 ( $p=0,002$ ), и 95% CI од ,605-,858; СВс, површина под крива ,724 ( $p=0,003$ ), и 95% CI од ,593-,856; КДВр, површина под крива ,762 ( $p=0,001$ ), и 95% CI од ,639-,886; КСВр, површина под крива ,751 ( $p=0,001$ ), и 95% CI од ,625-,878; СВр, површина под крива ,715 ( $p=0,005$ ), и 95% CI од ,585-,846.)Графикон 25)

## 8.6 Дискусија - Дел 6

Со цел проценка на независното влијание на оптовареноста на пациентите со СЛЕ како нов и специфичен ризик фактор за атерогенеза, основните групи на испитаници во нашата студија ги сочинуваа 60 СЛЕ испитаници и 60 контролни испитаници, „match-увани“ или спарувани со пациентите со СЛЕ по обележјата или ризик факторите за КАБ, но без присуство на СЛЕ. Во Делот 1, согласно споредбата на овие две основни групи, заклучивме дека тие презентираат речиси идентичен ризичен профил за КАБ по однос на присуството на традиционалните ризик фактори, што и беше очекувано со оглед на нивното спарување, одн. внимателен одбир на контролните испитаници, компарабилни со СЛЕ испитаници по сите белези, освен по присуството на СЛЕ. Во овој дел од анализата, беа споредуваат подгрупите СЛЕ испитаници и контролни испитаници со возраст над 45 години, поради што беше од интерес да се споредат нивните ризични профили иако се очекуваше меѓу нив да нема статистички значајни разлики. Анализата на ризичниот профил за КАБ на испитаниците општо и во двете групи во нашата студија е претставена на Табела 32. Споредбените резултати меѓу групите покажуваат дека контролната група и групата со СЛЕ-испитаници, статистички не се разликуваа сигнификантно ниту според полот и возраста, ниту според ризичниот профил за КАБ, согласно присуството на традиционалните ризик фактори за коронарна болест, освен во однос на фамилната оптовареност за КВБ која беше 3,3 пати повисока кај пациентите со СЛЕ (Табела 32).

Но, за разлика од споредбента анализа на преваленцата на патолошките МПС во основните групи СЛЕ и контролни испитаници од сите возрасти (Дел 1, табела 4), кога процентот на патолошките МПС во групата СЛЕ испитаници беше повисок, споредено со контролните испитаници (45% вс 31,7%), со OR 1,8 или 1,8 пати поголема веројатност за патолошки МПС кај СЛЕ испитаниците, при

споредбата на истите групи испитаници со возраст над 45 години, споменатата разлика иако сеуште присутна, не беше толку нагласена (45,5% кај СЛЕ испитаници вс 40,5% кај контролните испитаници). Причината за тоа можеби лежи во сепак нешто потешкиот ризичен профил на контролните испитаници над 45 години, поради кој процентот на патолошки МПС достигнал поголем процент отколку во општата контролна група од која се разликувааше според почесто присутната гојност, ПАБ,ДМ,ХЛП.

Во однос на клиничката презентација кај испитаниците од двете групи доминираше атипичната градна болка како симптом, но со подеднаква честота и кај пациентите со СЛЕ и кај испитаниците без СЛЕ, значајно почесто од останатите форми на клиничка презентација ( $p=0,004$ ,  $p=0,002$  со Mann Whitney U test). Како и во досегашните анализи, повотрно втор по зачестеност нетипичен симптом за КАБ кај СЛЕ испитаниците беше –заморот, присутен кај 20% од СЛЕ испитаници (Табела 34).

Карактеристиките на МПС наодот во двете групи испитаници (Табела 35) беа слични и значајно не се разликуваа. Сепак, во овие две подгрупи повозрасни испитаници, за разлика од претходните споредувани групи на патолошки МПС, се чини миокардните перфузиони нарушувања беа понагласени. Доминираа едносадовна болест во територијата на ЛАД (60% од дефектите, 24/40), но значајно често беше афектирана и РЦА – 14/40 или 35% од дефектите. Дополнително, покрај лесниот тип на исхемија, којшто вообичаено доминираше, значаен беше процентот и на сегменти со умерена, па и тешка исхемија. Тие беа најчесто реверзибилни, поретко фиксни, не многу опсежни, со просечен екстензитет за ЛАД територијата од  $4,4\pm 6,8\%$  и РЦА  $1,9\pm 3,8\%$  или екстензитет од 6-21%(Графикон 27). Според сумираните скорови, дел од испитаниците го задоволуваа критериумот за постоење на умерен ризик за васкуларни настани, и согласно на тоа беа упатувани коронарографија. Инвазивната дијагностика беше изведена на 6 такви испитаници, 4 од контролната група, 2 од групата СЛЕ испитаници. Кај упатените СЛЕ испитаници коронарографскиот наод беше уреден одн.исклучуваше коронарна опструктивна болест. Кај 2 од 5 контролни испитаници, коронарографскиот наод докажа присуство на стенолични лезии и истите беа подложени на ПКИ. Во релевантната литература се дискутира за веројатна и најчеста природа на

миокардните перфузиони абнормалности кај СЛЕ, и најчесто авторите се согласуваат дека станува збор за неопструктивна микроциркулаторна васкулопатија блиско поврзана со ендотелната дисфункција и микроромбогнеза. Студиите на O'Neil, Ischimori (187, 186) со кардијален НМР тоа и го докажуваат, додека Sella сугерира сите СЛЕ испитаници со патолошки МПС и минимум 4 традиционални ризик фактори да се упатуваат на коронарографија и по потреба ПКИ. Тој потенцира дека микроциркулаторните промени во основа на патолошкиот МПС се предиктор на васкуларни настани. Спротивно на тоа, нормален МПС наод предвидува безбеден двегодишен период, без васкуларни настани кај испитаникот.

ДК уште еднаш, високосигнификатно почесто се забележуваже на МПС скеновите зголемена кја повозрасните СЛЕ испитаници ( $p < 0,001$ ; [OR 8,351 (CI 2,127-32,781;  $p = 0,002$ );  $p = 0,001^{**}$ ]) или- тие беа со 8,5 пати имаат повисок ризик да имаат и патолошки МПС! За дефинитивен заклучок околу клиничкото значењето на зголемената ДК ќе биде потребно да се проследат и резултатите за ова обележје од МПС кај СЛЕ помлади од 45 години споредно со контролните испитаници на иста возраст (Дел 7)

Во однос на левокоморните функционални параметри забележлива е статистички значајна разлика во левокоморните волумени на крај на систолна и дијастола кои се значајно пониски кај пациентите со СЛЕ споредно со контролите. Но, истата разлика не ја детектувавме кај ударниот волумен ниту кај истисната фракција. Заедно со симптомот замор, зголемена ДК и овој наод на намалени ЛК волумени веројатно упатуваат на дијастолна функција како почетна алка во процесот на развој на кардиомиопатија во чија генеза учествува и можна миокардна исхемија но и СЛЕ!

Табела 36. Корелација на левокоморните функционални параметри со СЛЕ

СЛЕ	да/не	КСВс	СВс	ЕФс	КДВр	КСВр	СВр	ЕФр
КДВс								
Spearman's Correl. Coeff.	-,276)*	-,329)**	-,152)	,095	-,385)**	-,438)**	-,233)	,202

Sig. (2-tailed)	,021	,005	,210	,436	,001	,000	,054	,095
N	70	70	70	70	70	70	70	70

*Легенда: КДВ-крајно-дијастолен волумен; КСВ-крајно-систолен волумен; СВ-систолен волумен; ЕФ-истисна фракција;с-стрес; р-рест*

*\*\*значајност на ниво од 0,001*

Пациентите со СЛЕ покажаа статистички значајна негативна корелација за левокоморните волумени по напор и во мирување и тоа на ниво од 0,001, што значи дека пациентите со СЛЕ имаа помали ЛК волумени во крај на систола и дијастола како во мир така и при напор, иако тоа не дава одраз на ударниот волумен и истисната фракција (Табела 36 и Графикон 29).

Фамилната оптовареност беше единствено обележје од значење кај пациентите со СЛЕ, додека сите останати обележја се однесуваа на ЛК волумени на прикажувањето на десната комора (Табела 37).

Во последователната мултиваријантна анализа која ги вклучуваше обележјата кои се издвоија како значајни при униваријантната анализа, со користење на моделот на логистичка регресиона анализа backward conditional, во модел со Chi square 25,833,  $p=0,000$ , со процент на точно предвидување од 78,3%, се издвоија само две обележја: приказ на десна комора ( $p=0,001$ ),и крајносistolниот волемен в мир (Табела 37).

Во последователната мултиваријантна анализа која ги вклучуваше обележјата кои се издвоија како значајни при униваријантната анализа, со користење на моделот на логистичка регресиона анализа backward conditional, во модел со Chi square 25,833,  $p=0,000$ , со процент на точно предвидување од 78,3%, се издвоија само две обележја: приказ на десна комора ( $p=0,001$ ),и крајносistolниот волемен в мир (Табела 38).

Табела 38. Независни обележја асоцирани со болеста кај пациентите над 45 години

	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Step 5 <sup>a</sup> ДК (1)	-2,557)	10,018	,002	,078	,016	,378
КСВр	-,105)	9,020	,003	,900	,840	,964
Constant	4,262	12,240	,000	70,984		

Како што е прикажано графиконот 30, ROC кривата на приказот на десната комора има значаен предвидувачки капацитет за патолошки МПС наод кај СЛЕ пациентите на возраст над 45 години, со површина под кривата од ,678 ( $p=0,066$ ), и 95% CI од ,548-,809; додека сосема спротивно е за КСВ во рест ,247 ( $p=0,059$ ), и 95% CI од ,131-,362. Односно забележливо почесто прикажување на десната комора и исто така забележливо помал крајно систолен волумен во мир се одлика на МПС СПЕКТ наодот кај пациентите со СЛЕ.

## 8.7 Дискусија - Дел 7

Според просечниот број на традиционалните ризик фактори групите СЛЕ и контролни испитаници помлади од 45 години меѓусебно не се разликуваа, но споредбено според одделни традиционални ризик фактори статистички сигнификатна разлика беше најдена по однос на зачестеноста на дијабетесот (0.038/0.000\*\*) кој почесто беше присутен во групата СЛЕ испитаници и фамилната оптовареност ( $p<0.04$ , OR 2.744), позастапена кај контролните испитаници. Статистички несигнификантно, но СЛЕ испитаниците почесто беа пушачи и имаа ХЛП (ns) и ПВБ, додека контролните испитаници почесто имаа ХТА (ns). Може да се констатира дека ризичните профили упатуваа на понизок ризик од КАБ, избалансиран во двете групи помлад испитаници.



Во однос на клиничката презентација кај испитаниците од двете групи доминираше атипичната градна болка како симптом, но со подеднаква честота и кај пациентите со СЛЕ и кај испитаниците без СЛЕ ( $p=0,024$ ,  $p=0,031$  со Kruskal-Wallis непараметарски тест), прикажано на Табела 41. Со многу помала зачестеност отколку кај СЛЕ испитаниците повозрасни од 45 години, но симптомот замор повторно беше присутен и кај 15% СЛЕ испитаници помлади од 45 години, или кај двојно по голем број испитаници споредено со контролната група.

Анализата на клиничко-лабораториските карактеристики на СЛЕ испитаниците потврди дека согласно инклузионите критериуми, помладите СЛЕ испитаници имаа релативно долго траење на основната болест, над 5 години, беа во активна фаза на болеста согласно СЛЕДАИ скорот, со повисока инфламаторна, имунолошка и прокоагулантна активност. СЛЕ испитаниците релативно поретко беа лекувани со мултимодалитетна терапија (КС+2/3) - 41% вс 59% со мономодалитетна терапија, а од мономодалитетни терапевтски пристапи- почесто со КС и антимальарик – 37% вс 22% со КС и имunosупресив (двете во групата третирани со мономодалитетна терапија).

Мултимодалитетниот пристап согласно повеќе клинички студии се смета за пооправдан - се смета за агресивен, соодветен на активната форма на болеста и како таков- пристап кој овозможува добра контрола на болеста. Во таа смисла тој според многу автори е меѓудругото и атеропротективен. Меѓу мономодалитетните пристапи, третманот со хлорокин исто така има свои поволни атеропротективни ефекти. Редица автори сепак предност даваат на мултимодалитетен третман, во кој секако е вклучен антимальарик.

Меѓу приоритетните цели и задачи на нашата студија, беше и фокусираност кон посебна таргет група испитаници – СЛЕ испитаници, жени, помлади и пременопаузни, со активна форма на болеста. Токму оваа категорија на болни со СЛЕ го има ризикот од прематурна атеросклероза и висока смртност од васкуларни настани, особено МИ. Досегашната анализа на нашите резултати ја проценуваше преваленцата на миокардните перфузиони абнормалности со методот на МПС (патолошки МПС) кај СЛЕ и контролни (без СЛЕ) испитаници со цел да даде одговор дали истата е поголема во групата СЛЕ испитаници. Ризикот зза патолошки МПС беше за 1.8 пати поголем во општата група СЛЕ испитаници споредено со

општата група контролни испитаници, со сличен ризичен профил за КАБ но без СЛЕ (Дел 1). Анализата изнесена во делот 2,3,4, трагаше по значајноста на традиционалните ризик фактори за КАБ и СЛЕ специфичните ризик фактори за атеросклероза и нивниот удел во атерогенезата кај СЛЕ. Во делот 5 кога преваленцата на патолошки МПС ја споредувавме меѓу групата помлади и повозрасни испитаници со СЛЕ, потврдивме висока преваленца на патолошки МПС кај повозрасните СЛЕ испитаници но исто така и висока преваленца на патолошки МПС кај помладите испитаници (ns), наспроти сомнежите дека помладата возрасна група испитаници со СЛЕ сепак ќе биде поштедена од прематурна и агресивна атерогенеза и дека во таа група преваленцата на патолошки МПС ќе биде значајно помала. Речиси идентичната зачестеност на миокардната исхемија во двете групи помлади и постари испитаници ја потврди хипотезата на другите истражувачи и нашата сопствена - помладите СЛЕ испитаници манифестираат слична преваленца на патолошки МПС како и повозрасната (Дел5). Во овој дел, на почетокот од споредбената анализа на карактеристиките на МПС наодот меѓу групите СЛЕ испитаници и контролни испитаници помлади од 45 години, се покажа дека младите жени со СЛЕ сигнификантно почесто имаат миокардни перфузиони абнормалности споредено со контролната група која е мошне слична по ризичниот профил за КАБ (избалансирани разлики)  $p = 0,040$  со ризик (OR 2,235 ( $p=0,047$ )) за патолошки МПС кај СЛЕ испитаници за разлика од контролните испитаници во кои процентот на патолошки МПС беше убедливо најнизок во однос на било кој во оваа група при претхофните анализи – само 4 пациенти од 23 (17%), наспроти 12/27 (45%) од СЛЕ испитаниците помлади од 45 години. Според кој било критериум да ја дизајнираме анализата на миокардниот перфузионен статус кај СЛЕ испитаници (општа група, меѓу нив самите, групи помлади и повозрасни СЛЕ испитаници), овој процент изнесува приближно 45%. Нашите резултати се реално компарабилни со редица други студии цитирано претодно за преваленца на патолошки МПС, присуство на каротидни плаки, повисок калциумски скор, перфузиони абнормалности детектирани со НМР и сл).

Според карактеристиките на перфузионите абнормалности, согледани од квалитативната и квантитативната анализа на МПС, речиси идентичен образец на типот на миокардната исхемија - едносадовна, најчесто ЛАД територија, лесна, реверзибилна. Сепак според екстензивноста на перфузионото нарушување и

релативно честиот процент на присутни фиксни перфузиони испади може да се констатира дека СЛЕ испитаниците имаа нешто потежок ризичен профил за КАБ. Тоа го потврди и повисокиот процент на екстензивност на исхемијата, како повисокиот ССС и СДС кај СЛЕ испитаници.

По однос на ДК – и младите СЛЕ испитанички имаа сигнификатно почесто зголемена и видлива ДК. Но, за разлика од постарите СЛЕ испитаници, ЛК волумени (КДВ, КСВ, СВ( и ЕФ речиси се идентични како и кај контролните испитаници и сигнификатно не се разликуваат. Поради пократко времетраење на СЛЕ, помалку изразени ткивни промени, помал импакт на ХТА како ризик фактор, дијастолната и систолната функција се сочувани.

**Табела 45. Униваријантни обележја асоцирани со болеста кај пациентите под 45 години**

<b>ОБЕЛЕЖЈЕ</b>	<b>SIG</b>	<b>BETA</b>	<b>OR</b>	<b>CI (95%)</b>
<b>ЛАД екстензивност на дефектот</b>	<b>0,012</b>	<b>,351</b>		
<b>ССС</b>	<b>0,033</b>	<b>,303</b>		
<b>СДС</b>	<b>0,019</b>	<b>,331</b>		
<b>Фамилна оптовареност</b>	<b>0,049</b>	<b>1,699</b>	<b>5,469</b>	<b>1,007-21,709</b>
<b>ДК приказ</b>	<b>0,027</b>	<b>1,623</b>	<b>5,067</b>	<b>1,207-21,276</b>

Во последователната мултиваријантна анализа која ги вклучуваше обележјата кои се издвоија како значајни при униваријантната анализа, со користење на моделот на логистичка регресиона анализа backward conditional, во модел со Chi square 11,002,  $p=0,004$ , со процент на точно предвидување од 69,4%, како независни обележја се издвоија видливоста на ДК и екстензивноста на ЛАД дефектот (Табела 6).

## 9. ЗАКЛУЧОЦИ

- Клиничко-дијагностичкиот пристап во проценка на проатерогениот / ризичниот профил за КАБ базираше врз анализата на традиционалните ризик фактори за КАБ, СЛЕ-специфичните ризик фактори, клиничките манифестации на КАБ, а за проценка на преваленцата на КАБ кај СЛЕ испитаниците беше користен метод на МПС, кој коронарната атерогенеза ја детектира како миокардни перфузиони нарушувања на микроциркулационо ниво (патолошки МПС наод).
- Ризичниот профил за КАБ како и МПС наодот се споредувани меѓу СЛЕ испитаниците и контролните испитаници со идентична оптовареност со традиционалните ризик фактори за КАБ, но со отсуство на СЛЕ – целта беше да се процени селективното учество на СЛЕ во патогенезата на КАБ, како дополнителен проатероген ризичен фактор при ова примарно заболување

### 9.1 Заклучоци за преваленцата на атеросклероза кај СЛЕ

- Во општата група испитаници (60 со СЛЕ и 60 контролни), преваленцата на патолошки МСП наоди општо беше значајно висока, и беше поголема кај СЛЕ испитаниците (45%) отколку кај контролните испитаници (31.7%) , со 1.8 пати поголема веројатност испитаниците со СЛЕ да имаат патолошки МПС (OR 1.766, 0,38-3.718, 95%CI)
- Разликата меѓу повисоката преваленца на патолошки МПС кај СЛЕ испитаници во однос на контролните испитаници иако евидентна, статистички не беше сигнификантна, што беше и очекувано со оглед дека контролната група испитаници не ја сочинува здрави испитаници, туку испитаници со ризичен профил за КАБ - разликата би била сигнификантна при споредбата на СЛЕ испитаниците со здравите индивидуи, без ризик за КАБ.
- Преваленцата на патолошките МПС /миокардните перфузиони абнормалности кај помлади пременопаузни жени изненадувачки но е идентична како и кај повозрасни, менопаузни жени.

- Преваленцата на патолошките МПС наоди кај повозрасните СЛЕ испитаници е висока но споредено соистата кај повозрасните контролни испитаници е несигнификатно различна
- Преваленцата на патолошки МПС наоди кај помладите СЛЕ испитаници е висока и сигнификатно повисока споредено со помладите контролни испитаници

Со тоа високовпечатливо ја потврдивме хипотезата за СЛЕ како независен ризик фактор во атерогенеза и хипотезата за особена загроеност на млади и пременопаузни жени со СЛЕ од атерогенеза и МИ

## 9.2 Заклучоци за традиционалните ризик фактори

- СЛЕ испитаниците и контролните испитаници не се разликуваа според полот, возраста, бројот и видот на традиционалните ризик фактори за КАБ (ХТА, ХЛП, ДМ, ПВБ, пушење, гојност, фамилна анамнеза, менопауза). одн. постигнато е адекватно спарување на испитаниците од двете групи
- СЛЕ испитаниците (и контролните испитаници) имаа потежок ризичен профил за КАБ во однос на општата популација во Р.Македонија-преваленцата на коригибилни традиционални ризик фактори во нашата група СЛЕ-испитаници (ХТА-, ДМ-, ХЛП-) беше повисока отколку истата во општата популација во Р. Македонија (ХТА-, ДМ-, ХЛП-)
- Високата оптовареност со традиционални ризик фактори за КАБ беше присутна и во двете подгрупи СЛЕ испитаници – како во подгрупата СЛЕ испитаници со патолошки МПС, така и во подгрупата СЛЕ испитаници со нормален МПС – двете подгрупи не се разликуваат според преваленцата на традиционалните ризик фактори за КАБ
- Сепак, трите коригибилни-менливи традиционални ризик фактори-ХТА и ХЛП (заедно со ПАБ) почесто се среќаваат кај СЛЕ со патолошки МПС-ХТА кај 56% вс 45%, ПАБ кај 22% вс 9% (OR 1,765) и ХЛП кај 48% вс 30% (OR 1,452) кои заедно со ДМ, претставуваат ризик-фактори засилени и влошени при СЛЕ (КС терапија)
- Повозрасните СЛЕ испитаници очекувано имаат потежок ризичен профил, отколку помладите, пременопаузни СЛЕ жени, проценето преку

сигнификатно повисоката преваленцата на традиционалните ризик фактори во оваа возрасна категорија

- Помладите СЛЕ испитаници имаат значаен ризичен профил за КАБ со оглед на високата преваленца на некои корегибилни ризик фактори (пушење, ХТА, гојност, ДМ, ХЛП) – повисоки од истата во општата популација на РМ
- Традиционалните ризик фактори само делумно партиципираат во почестата атерогенезата при СЛЕ, но нивното влјание е значајно бидејќи и нивната застапеност кај СЛЕ пациентите е повисока отколку во општата популација на Р.Македонија.

### **9.3 Заклучоци за СЛЕ-специфичните ризик фактори за атерогенеза**

- СЛЕ испитаниците со патолошки МПС наод сигнификатно се разликуваат според следните клиничко-лабораториските белези на основната болест – СЛЕ: повисока активност на болеста (според СЛЕДАИ скор-от), повисока инфламаторна активност (според плазматска концентрација на ЦРП), тенденција кон ендотелна дисфункција (според плазматската концентрација на ендотелинот-1)- овие обележја се јавуваат или како обележја асоцирани или обележја независни предиктори на патолошкиот МПС при СЛЕ
- Истовремено, тие во висок процент беа оптоварени со присутна имунолошка активност (СЛЕ специфилни а/тела) и прокоагулантна тенденција (АФЛ, ЛА) и во висок процент на испитаници почесто третирали со КС+ монотерапија, поретко со КС+ политерапија и поретко со КС+НСQ
- Оттука, овие клиничко-лабораториски белези на СЛЕ или СЛЕ – специфичните проатерогени ризик фактори се јавуваат како дополнителни, силни, можно и одлучувачки фактори за прогресивна атерогенеза кај пациенти со СЛЕ, особено кај млади и пременопаузни жени.
- Преку овие показатели СЛЕ се јавува како независен влошувачки ризик фактор за атерогенеза

#### **9.4 Заклучоци за миокардно-перфузиониот статус проценет со МПС**

- Најчест тип на миокардните перфузиони абнормалности детектирани со МПС е едносадовно засегање, доминантно на ЛАД, потоа на РЦА, од типот на лесна и реверзибилна исхемија, со екстензитет од 1-4 сегменти или 6-24% од миокардот на ЛК.
- Различноста во патолошките МПС меѓу двете групи беше фактот што СЛЕ испитаниците имаа и повисок процент на потешки миокардни перфузиони нарушувања – умерени и тешки дефекти, со фиксен и комбиниран карактер.
- Според ССС – СЛЕ испитаниците имаа МПС наод рангиран како лесно до умерено патолошки, со низок до умерен ризик за васкуларни настани (МИ)
- Согласно ССС, мал број СЛЕ испитаници беа упатени на коронарографија, и кај мал дел од нив не беше детектирана опструктивна КАБ – перфузионите нарушувања во почетна фаза на атерогнеза ја засегаат микроциркулацијата, ендотелената дисфункција, со прокоагулантна тенденција

#### **9.5 Заклучоци за функционалниот статус на ЛК при СЛЕ**

- СЛЕ испитаниците, заедно со контролните беа со атипични симптоми за КАБ, со многу чести тегоби од типот на диспнеата и заморот
- СЛЕ испитаниците проценето со МПС имаа ДК сигнификантно зголемена во однос на контролните испитаници
- СЛЕ испитаниците проценето со контролните испитаници имаа и сигнификантно помали КДВ и КСВ, во стрес и рест, со непроменета ЕФ во рест но и во стрес – аплатирана срцева резерва

Сето наведено упатува на знаци на почетна ДК и ЛК дијастолна (диспнеа, замор, зголемена ДК, мали ЛК волумени) и систолна функција (аплатирана срцева резерва) што е резултат на комплексни патофизиолошки механизми на срцева дисфункција при СЛЕ – белодробна хипертензија, волуменско оптоварување и



зголемен preload, ткивни миокардни промени со интетстицијална фиброза, зголемен afterload поради ХТА, миокардна исхемија и др).

Зголемената ДК, помалите ЛК волумени во стрес и мирување, отсуство на срцева резерва се обележја или високоасоцирани или обележја независни предиктори на СЛЕ

## 9.6 Општи препораки

Целна група на пациенти со СЛЕ во особен ризик за прематурна, агресивна атеросклероза и развој на васкуларни настани, особено МИ се:

- возрасни но особено млади и пременопаузни жени,
- со подолго време траење на СЛЕ,
- асимптоматски за КАБ,
- со субјеткивни тегоби диспнеа и замор,
- со присуство на повеќе традиционални ризик-фактори за КАБ, со висок СЛЕДАИ, ЦРП, ендотелин, позитивни на ДНА, АНА, аПЛ, ЈА, доминантно на мономодалителтна терапија (КС+1) или терапија без НСQ.

## 10. ЛИТЕРАТУРА

1. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum* 2013;65:753-63
2. Taylor HG, Stein CM. Systemic lupus erythematosus in Zimbabwe. *Ann Rheum Dis* 1986;45:645-8.
3. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus* 2014;23:213-9.
4. Michet CJ, Jr McKenna CH, Elveback LR. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proc* 1985;60:105-13.
5. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. *Arthritis Rheum* 2007;57:612-8.
6. Flower C, Hennis AJ, Hambleton IR et al. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res* 2012;64:1151-8.
7. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 1994;53:675-80.
8. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-5.
9. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995;38:1492-9.
10. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002;61:409-13.
11. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med* 1985;55:87-98.
12. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology* 2009;48:673-5.
13. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibanez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:2152-8.
14. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-7.
15. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. *J Rheumatol* 2001;28:539-46.
16. Nossent JC. Systemic lupus erythematosus on the Caribbean island of Curacao: an epidemiological investigation. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1197-201.
17. Siegel M, Reilly EB, Lee SL, Fuerst HT, Seelenfreund M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: time trend and racial differences. *Am J Public Health Nations Health* 1964;54:33-43.
18. Walsh SJ, Dechello LM. Geographical variation in mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. *Lupus* 2001;10:637-46.

19. Yu KH, See LC, Kuo CF, Chou IJ, Chou MJ. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res* 2013;65:244-50.
20. Yeh KW, Yu CH, Chan PC, Horng JT, Huang JL. Burden of systemic lupus erythematosus in Taiwan: A population based survey. *Rheumatol Int* 2013;33:1805-11.
21. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011;63:1182-9.
22. Lastrup H, Voss A, Green A, Junker P. Occurrence of systemic lupus erythematosus in a Danish community: an 8-year prospective study. *Scand J Rheumatol* 2009;38:128-32.
23. Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis* 2003;62:859-65.
24. Wallace DJ, Podell T, Weiner J et al. Systemic lupus erythematosus— survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* 1981;245:934-8.
25. Mok CC, To CH, Ho LY, Yu KL. Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000-2006. *J Rheumatol* 2008;35: 1978-82.
26. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006;85:147-56.
27. Campbell R Jr, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. *Arthritis Care Res* 2008;59: 458-64.
28. Rees F, Doherty M, Grainge MJ et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis* 2016;75:136-41.
29. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002;61:409-13.
30. Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol* 2004;31:713-9.
31. Mok CC, To CH, Ho LY, Yu KL. Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000-2006. *J Rheumatol* 2008;35: 1978-82.
32. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: Data from an international inception cohort. *Arthritis Care & Research*. 2008; 59(2):176–80.
33. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of SLE. *Am J Med* 1976;60:221-5.
34. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2006; 119(8):700–6.
35. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases* 2003; 62(11):1071–7.

36. Patino Giraldo S, González Naranjo LA, Vasquez Duque GM, Restrepo Escobar M. Heart disease characteristics in patients with systemic lupus erythematosus. *Iatreia*. 2013;26(4):447-56.
37. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt CM, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):27-33.
38. Hashkes PJ, Wexler LF, Passo MH. Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: risk factors, assessment, and prevention. *J Clin Rheumatol*. 1997;3(4):203-10.
39. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(15):1837-43.
40. Denas G, Jose SP, Bracco A, Zoppellaro G, Pengo V. Antiphospholipid syndrome and the heart: a case series and literature review. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):214-22.
41. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(8):2550-57.
42. Sella EMC, Nunes DS, Sato EI. Manifestações cardiovasculares no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*. 1999;39(3):161-70.
43. Campos Filho O, Zielinsky P, Ortiz J, Maciel BC, Andrade JL, Mathias W Jr, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz para Indicações e Utilização da Ecocardiografia na Prática Clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(supl. 2):11-34.
44. Maksimowicz-McKinnon K, Magder LS, Petri M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2458-63.
45. Rossi M, Mosca M, Tani C, Franzoni F, Santoro G, Bombardieri S. Integrated backscatter analysis of carotid intima-media complex in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008;27(12):1485-8.
46. Kiani AN, Magder L, Petri M. Coronary calcium in systemic lupus erythematosus is associated with traditional cardiovascular risk factors, but not with disease activity. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1300-6.
47. Płazak W, Gryga K, Sznajd J, Pasowicz M, Musiał J, Podolec P. Myocardial ischaemia in systemic lupus erythematosus: detection and clinical relevance. *Kardiologia Pol*. 2011;69(11):1129-36.
48. Sella EM, Sato EI, Leite WA, Oliveira Filho JA, Barbieri A. Myocardial perfusion scintigraphy and coronary disease risk factors in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1066-70.
49. Zakavi SR, Jekar MH, Kakhki VR, Khazaei G, Sadeghi R. Significance of abnormal myocardial perfusion scintigraphy in young adult patients with SLE. *Ann Nucl Med*. 2009;23(8):725-8.
50. Felix RCM, Gouvea CM, Carneiro MP, Mesquita CT. Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons nas doenças cardiovasculares inflamatórias. *Arq Bras Cardiol: imagem cardiovasc*. 2014;27(4):249-59.
51. Ozawa K, Funabashi N, Daimon M, Takaoka H, Takano H, Uehara M, et al. Determination of optimum periods between onset of suspected acute myocarditis and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of inflammatory left ventricular myocardium. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):196-200.
52. Mavrogeni S. Myocarditis in systemic diseases and the role of cardiovascular magnetic resonance. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(2):142-7.

53. Mavrogeni S, Karabela G, Stavropoulos E, Plastiras S, Spiliotis G, Gialafos E, et al. Heart failure imaging patterns in systemic lupus erythematosus. Evaluation using cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):559-61.
54. Singh JA, Woodard PK, Dávila-Román VG, Waggoner AD, Gutierrez FR, Zheng J, et al. Cardiac magnetic resonance imaging abnormalities in systemic lupus erythematosus: a preliminary report. *Lupus.* 2005;14(2):137-44.
55. Croca SC, Rahman A. Imaging assessment of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:694143.
56. Sella EM, Sato EI, Barbieri A. Coronary artery angiography in systemic lupus erythematosus patients with abnormal myocardial perfusion scintigraphy. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3168-75.
57. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Tirieli M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14(6):683-6.
58. Esdaile J.M, Abrahamowitz M, Grodzicky T et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44(10): 2331-2337.
59. Manzi S, Meilahn E.N, Rairie J.E. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *American Journal of Epidemiology* 1997;145(5):408-415.
60. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine* 2008; 121(10 Suppl 1):S3-8.
61. Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research.* 2010; 62(6):881-7.
62. Vaarala O, Aho K, Palosuo T, Alftan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *The Lancet.* 1993; 341(8850):923-5.
63. Ronda N, Favari E, Borghi MO, Ingegnoli F, Gerosa M, Chighizola C, et al. Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014 Mar; 73(3):609-15.
64. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine.* 2003; 349(25):2399-406.
65. Asanuma Y, Oeser A, Shintani A.K. et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of medicine* 2013; 349 (25): 2407-2415
66. Bessant R, Duncan R, Aambler G. et al. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Arthritis and Rheumatism* 2006;55(6): 892-899.
67. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S.G. et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50(1):151-159.
68. O'Leary D.H, Polak J.F, Kronmal R.A, Manolio T.A, Burke G.L. and Wolfson S.K. Jr.: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *The New England Journal of Medicine* 1999; vol.340, no.1.pp 14-22.

69. Belcaro G, Nikolaidis A.N, Laurora G..Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-years follow up study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1996; vol.16, no.7 pp.851-856.
70. Prechl JCB, Czirják L. The endothelial deprotection hypothesis for lupus pathogenesis: the dual role of C1q as a mediator of clearance and regulator of endothelial permeability. *F1000Research* (2015) 4:24.
71. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* (2002) 420(6917):868–74.
72. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2001) 21(12):1876–90.
73. Wang JM, Sica A, Peri G, Walter S, Padura IM, Libby P, et al. Expression of monocyte chemotactic protein and interleukin-8 by cytokine-activated human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991 11(5):1166–74.
74. Torzewski J, Oldroyd R, Lachmann P, Fitzsimmons C, Proudfoot D, Bowyer D. Complement-induced release of monocyte chemotactic protein-1 from human smooth muscle cells: a possible initiating event in atherosclerotic lesion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(5):673–7.
75. Roman MJ, Shanker B, Davis A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(2):399-406.
76. Manger K, Kusus M, Forster C et al. Factors associated with coronary calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003;62:846-50.
77. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor- $\beta$  is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* (1994) 370(6489):460–2.
78. Jackson M, Ahmad Y, Bruce IN, Coupes B, Brenchley PE. Activation of transforming growth factor- $\beta$ 1 and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* (2006) 8(3):R81.
79. Camejo G, Olofsson SO, Lopez F, Carlsson P, Bondjers G. Identification of Apo B-100 segments mediating the interaction of low density lipoproteins with arterial proteoglycans. *Arteriosclerosis* (1988) 8(4):368–77.
80. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, Anantharamaiah GM, Chaddha M, Jin L, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res* (2000) 41(9):1481–94.
81. Miller YI, Viriyakosol S, Binder CJ, Feramisco JR, Kirkland TN, Witztum JL. Minimally modified LDL binds to CD14, induces macrophage spreading via TLR4/MD-2, and inhibits phagocytosis of apoptotic cells. *J Biol Chem* (2003) 278(3):1561–8.
82. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff memorial lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1996) 16(7):831–42.
83. Lopez D, Garcia-Valladares I, Palafox-Sanchez CA, De La Torre IG, Kobayashi K, Matsuura E, et al. Oxidized low-density lipoprotein/b2- glycoprotein I complexes and autoantibodies to oxLig-1/b2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* (2004) 121:426–36

84. Kobayashi K, Matsuura E, Liu Q, Furukawa J, Atsumi T, Sakairi N, et al. A specific ligand for beta(2)-glycoprotein I mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages. *J Lipid Res* (2001) 42:697–709.
85. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* (2001) 104(16):1887–93. doi:10.1161/hc4101.097518
86. Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, Matsuura E. Are anti-oxidized lowdensity lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation* (2004) 110:2552–8.
87. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res* (2006) 45:466–86.
88. Semb H, Peterson J, Tavernier J, Olivecrona T. Multiple effects of tumor necrosis factor on lipoprotein lipase in vivo. *J Biol Chem* (1987) 262(17):8390–4.
89. Reiss AB, Anwar K, Merrill JT, Chan ESL, Awadallah NW, Cronstein BN, et al. Plasma from systemic lupus patients compromises cholesterol homeostasis: a potential mechanism linking autoimmunity to atherosclerotic cardiovascular disease. *Rheumatol Int* (2010) 30(5):591–8.
90. Peilot H, Rosengren B, Bondjers G, Hurt-Camejo E. Interferon-gamma induces secretory group IIA phospholipase A2 in human arterial smooth muscle cells. Involvement of cell differentiation, STAT-3 activation, and modulation by other cytokines. *J Biol Chem* (2000) 275(30):22895–904.
91. Avalos AM, Busconi L, Marshak-Rothstein A. Regulation of autoreactive B cell responses to endogenous TLR ligands. *Autoimmunity* (2010) 43(1):76–83.1.
92. Thacker SG, Zhao W, Smith CK, Luo W, Wang H, Vivekanandan-Giri A, et al. Type I interferons modulate vascular function, repair, thrombosis, and plaque progression in murine models of lupus and atherosclerosis. *Arthritis Rheum* (2012) 64(9):2975–85.
93. Thacker S, Duquaine D, Park J, Kaplan M. Lupus-prone New Zealand Black/ New Zealand White F1 mice display endothelial dysfunction and abnormal phenotype and function of endothelial progenitor cells. *Lupus* (2010) 19(3):288–99.
94. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* (2005) 353(10):999–1007.
95. Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Clowes MM, Clowes AW. Gamma interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia antigen expression in vivo and in vitro. *Circ Res* (1988) 63(4):712–9.
96. Meroni P, Raschi E, Testoni C, Borghi M. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies. *Clin Immunol* (2004) 112(2):169–74. doi:10.1016/j.clim.2004.02.015
97. Harris E, Pierangeli S. Primary, secondary, and catastrophic antiphospholipid syndrome: what's in a name? *Semin Thromb Hemost* (2008) 34(03):219–26.
98. Sallai KK, Nagy E, Bodó I, Mohl A, Gergely P. Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus: the role of thrombophilic risk factors. *Scand J Rheumatol* (2007) 36(3):198–205.

99. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *J Immunol* (2013) 190(3):1217–26.
100. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* (2014) 66(1):130–9.
101. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* (2008) 28(1):1–13.
102. Pang Y, Tan Y, Li Y, Zhang J, Guo Y, Guo Z, et al. Pentraxin 3 is closely associated with tubulointerstitial injury in lupus nephritis: a large multicenter cross-sectional study. *Medicine* (2016) 95(3)
103. Cieślak PC, Hrycek A. Pentraxin 3 as a biomarker of local inflammatory response to vascular injury in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* (2015) 48(4):242–50.
104. Lenten BJV, Hama SY, Beer FCD, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* (1995) 96(6):2758–67.
105. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, Fitzgerald J, Sahakian L, Ragavendra N, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2009) 60(8):2428–37.
106. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* (2006) 1765(1):25–37.
107. Lee HG, Choi HY, Bae JS. Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease. *Kidney Int* (2014) 86(6):1079–81.
108. Icli A, Cure E, Cure MC, Uslu AU, Balta S, Mikhailidis DP, et al. Endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Angiology* (2016) 67(8):749–55.
109. Manzi S, Selzer F, Sutton –Tyrelli K et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51–60.
110. Plazak W, Gryga K, Dziedzic H, Tomkiewicz-Pajak L, Konieczynska M, Podolec P, Musial J. Influence of atorvastatin on coronary calcifications and Myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, doubled-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Research & Therapy* 2011,13:R117.
111. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D and Berliner Y. Modification of hypertension and hypwersholesterolaemia in patients with systemic luus erythematosus: a quality improvement styduy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:115–117.
112. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* (2005) 31(2):329–54.



113. Petri M, Perez\_Gutthann S, Spence D, Hochberg MC: Risk factor for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-519.
114. Urowitz M. B. Urowitz, D. Gladman, D. Ibañez et al., “Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort,” *Lupus*, vol. 16, no. 9, pp. 731–735, 2007.
115. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus *Am J Epidemiol* (2012) 176(8):708-19.
116. Cortes S, Chambers S, Jerónimo A, et al. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus—analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus*. 2008; 17:977–980.
117. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3159-3167.
118. Sheane BJ, Urowitz MB, Gladman DD (2013) Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus – Epidemiology, Risk Factors, Subclinical Assessment and Future Study. *Rheumatol Curr Res S5*: 004.
119. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269: 3015–23.
120. Li HM, Zhang TP, Leng RX, et al. Emerging role of adipokines in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 2016;64:820–30.
121. Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr* 2012;51:513–28
122. Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, Dieguez C, Gualillo O. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. *J Mol Endocrinol* 2009;43(1):11–8.
123. Birdas TJ, Landis JT, Haybron D, Evers D, Papasavas PK, Caushaj PF. Outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with connective tissue diseases. *Ann Thorac Surg* (2005) 79(5):1610–4.
124. Tektonidou MG, Wang Z, Ward MM. Brief report: trends in hospitalizations due to acute coronary syndromes and stroke in patients with systemic lupus erythematosus, 1996 to 2012. *Arthritis Rheumatol* (2016) 68(11):2680–5.
125. Arkema EV, Svenungsson E, Von Euler M, Sjöwall C, Simard JF. Stroke in systemic lupus erythematosus: a Swedish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* (2017) 76(9):1544–9.
126. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288–91.
127. Ibanez D, Urowitz MB, Gladman DD. Disease activity over time: the adjusted mean and variability measure. *J Rheumatol* 2001;28:1419.
128. Kamel WB, Sorlie P. Some health benefits of physical activity: the Framingham study. *Arch Intern Med* 1979;139:857–61.

129. Merched AJ, Daret D, Li L, Franzl N, Sauvage-Merched M. Specific autoantigens in experimental autoimmunity-associated atherosclerosis. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2016 Feb 18. Epub 2016/02/20. Eng Autoimmunity associated mouse model of atherosclerosis generated by transplanting FCγRIIB knockout mouse bone marrow into LDL receptor knockout mice. Macrophages demonstrate reduced phagocytosis. Histology of atherosclerosis demonstrates antibodies to endothelial cells and necrotic cores and more aggressive lesions.
130. Kiani AN, Vogel-Claussen J, Arbab-Zadeh A, Magder LS, Lima J, Petri M. Semiquantified noncalcified coronary plaque in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* (2012) 39(12):2286–93.
131. Mocarzel LOC, Lanzier PGi, Montes RA, Gismondi RAOC, Mocazarel CTM: Systemic Lupus Erythematosus: Review of Cardiovascular Aspects *Internacional Journal of Cardiovascular Sciences*. 2015; 28(3):251-261.
132. Manzi S, Kuller LH, Edmundowicz D, Sutton-Tyrrell K. Vascular imaging: changing the face of cardiovascular disease. *Lupus* 2000;9:176-82
133. Gonzales-Iuanatev C., Horca I, Vasquez-Rodrigues TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzales-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patient refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59:1821-4.
134. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(15):1837-43.
135. Patino Giraldo S, González Naranjo LA, Vasquez Duque GM, Restrepo Escobar M. Heart disease characteristics in patients with systemic lupus erythematosus. *Iatreia*. 2013;26(4):447-56.
136. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
137. Manzi S, Selzer F, Sutton –Tyrelli K et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:51-60
138. Svenungsson E, fei GZ, Jensen-Urstad K, de Faire U, Hamsten A, Forstegard J. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003;12:454-61.
139. Pache M, Schwarz HA, Kaiser HJ, Wuest OmKloti M, Dubler B, Flammer J. Elevated plasma endothelin-1 levels and vascular dysregulation in patients with SLE *Med Sci Monit* 2002;8: (9):CR616-9.
140. Bossard M et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults. [Atherosclerosis](#). 2015 Mar;239(1):186-91.
141. Kuryliszyn-Moskai A, Klimiuk PA, Ciolkiewicz M, Sierakowski S. Clinical significance of selected endothelial activation markers in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008 Jul, 35(7): 1307-13.

142. Lima DSN, Sato EI, Lima VC, Miraaanda F, Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients wit systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;229:292-7.
143. Johnson S.R, Harvey P.J, Floras J.S. et al. Impaired brachial artery endothelium dependent flow medated dilation in systemic lupus erythematosus: preliminary observation. *Lupus* 2004; vol.13, no.7, pp.590-593.
144. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* (2003) 349(25):2399–406.
145. Ryan MJ. The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2009) 296(4):R1258–67.
146. Roldan CA, Alomari IB, Awad K, Boyer NM, Qualls CR, Greene ER, et al. Aortic stiffness is associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic lupus erythematosus: a controlled transesophageal echocardiographic study. *Clin Cardiol* (2014) 37:83–90.
147. O’Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* (2010) 31(14):1682–9.
148. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima media thickness. A systematic review and meta-analysis. *Circulation* (2007) 115(4):459–67.
149. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* (2012) 220(1):128–33.
150. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner S. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther* (2014) 16(1):R54.
151. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2003) 23(4):554–66.
152. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* (2004) 110(4):399–404.
153. Sharma SK, Rathi M, Sahoo S, Prakash M, Dhir V, Singh S. Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. *Lupus* (2016) 25(5):525–31.
154. Roldan C, Joson J, Qualls C, Sharrar J, Sibbitt W. Premature aortic stiffness in systemic lupus erythematosus by transesophageal echocardiography. *Lupus* (2010) 19(14):1599–605.
155. Sacre K, Escoubet B, Pasquet B, Chauveheid MP, Zennaro MC, Tubach F, et al. Increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus (SLE) patients at low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study. *PLoS One* (2014) 9(4):e94511.
156. Cypiene A, Kovaite M, Venalis A, Dadoniene J, Rugiene R, Petrulioniene Z, et al. Arterial wall dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2009) 18(6):522–9.

157. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* (2009) 36(10):2204–11.
158. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2004) 50(1):151–9.
159. Gorman G and Isenberg D. Atherosclerosis and lupus. *Rheumatology* 2004;43:943-945.
160. Roldan PC, Ratliff M, Snider R, Macias L, Rodriguez R, Sibbitt W, et al. Aortic atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2014) (Suppl 5).
161. Roldan CA, Joson J, Sharrar J, Qualls CR, Sibbitt WL. Premature aortic atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled transesophageal echocardiographic study. *J Rheumatol* (2010) 37(1):71–8.
162. Sen S, Hinderliter A, Sen PK, Simmons J, Beck J, Offenbacher S, et al. Aortic arch atheroma progression and recurrent vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack. *Circulation* (2007) 116(8):928–35.
163. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2010) 30(5):1014–26
164. Kao AH, Lertratanakul A, Elliott JR, Sattar A, Santelices L, Shaw P, et al. Relation of carotid intima-media thickness and plaque with incident cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* (2013) 112(7):1025–32.
165. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* (1998) 31(1):126–33.
166. Nikpour M, Gladman DD, Ibanez D, Bruce IN, Burns RJ, Urowitz MB. Myocardial perfusion imaging in assessing risk of coronary events in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* (2009) 36(2):288–94.
167. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* (2009) 30(15):1837–43
168. Varma N, Hinojar R, D’Cruz D, Ucar EA, Indermuehle A, Peel S, et al. Coronary vessel wall contrast enhancement imaging as a potential direct marker of coronary involvement. *JACC Cardiovasc Imaging* (2014) 7(8): 762–70.
169. Doria A: Atherosclerosis and Lupus: What We Know and What We Should Know. *The Journal of Rheumatology*/November 1, 2009 vol.36 no.11.2380-2382.
170. Zakavi S.R.Zakavi, M.H.Joukar, V.R.Dabagh Kakhi, Gh.Khazael,K.Ariana. Prognostic evaluation of myocardial perfusion scintigraphy in patients with systemic lupus erythematosus admitted in the hospital for noncardiac problems. *Iranian Journal of Nuclear medicine*, 2006;14(suppl):14-15.

171. Czzuszynska Z, Romanowwicz G. Myocardial perfusion in women with systemic lupus erythematosus and no symptoms of coronary artery disease. *Nucl Med Rev Cbet East Eur* 2004;7(2):171-174.
172. Sun S.-S, Shiau Y.-C, Tsai S.-C, Lin C.-C, Kao A, and Lee C.-C. The role off 99mTc-sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomograaphy (SPECT) in the detection of cardiovascular involvment in systemic lupus erythematosus with nonspecific chest complaaints.*Rheumatology* 2011;400:1106-1111.
173. DePuey Gordon. Clinical Application of Myocardial Perfusion Spect and Myocardial Perfusion Spect Protocols. Continung Education for Nuclear Pharmacist and Nuclear medicine Professionals. The University of New Mexico Health Sciences Center College of Pharmacy 2010, vol 13, lesson 1.
174. Holder Lee Holder, D.O., Steven Lewis, M.D., Erik Abrames, M.D, Ely A. Wolin, M.D. Review of SPECT Myocardial Perfusion Imaging *J Am Osteopath Coll Radiol* 2016; Vol. 5, Issue 3.
175. Gimelli Alessia Gimelli, Giuseppe Rossi, Patrizia Landi, Paolo Marzullo, Giorgio Iervasi, Antonio L'Abbate and Daniele Rovai:Stress/Rest Myocardial Perfusion Abnormalities by Gated SPECT: Still the Best Predictor of Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE* • Vol. 50 • No. 4 • April 2009
176. Danchenko N, Satia JA., Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006; 15(5):308–318.
177. Gladman DD,Urowitz MB:Mortality in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatool Suppl* 1987,14(Suppl 13):223-225
178. Lerang K, Gilboe IM, Steinar Thelle D,Gran JT. Mortality and years of potential life loss in systemic luus erythematosus: a population – based cohort study. *Lupus*. 2014 Dec; 23(14):1546-52
179. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* (2011) 63(5):1182–9.
180. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus: long-term follow up of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995;38:1492-9.
181. Abbot RD, McGee D. The Framingham study, section 37:the probability of developing certain cardiovascular diseases in eight years at specified values of some charachteristics. Publication No. 887-2284 Washington, DC.National Institute of health 1987.
182. Maksimowicz-Mckinnon K, Selzer F, Manzi S, Kip KE, Mulukutla SR, Marroquin OC, et al. Poor 1-year outcomes after percutaneous coronary interventions in systemic lupus erythematosus: report from the national heart, lung, and blood institute dynamic registry. *Circ Cardiovasc Interv*(2008) 1(3):201–8.
183. Teixeira V and Tam Lai-Shan.N ovel Insights in Systemic Lupus Erythematosus and Atherosclerosis. January 2018 | Volume 4 | Article 262.

184. Holder Lee Holder, D.O., Steven Lewis, M.D., Erik Abrames, M.D, Ely A. Wolin, M.D. Review of SPECT Myocardial Perfusion Imaging *J Am Osteopath Coll Radiol* 2016; Vol. 5, Issue 3
185. Cadaval RAM., Martinez JE., Mazzolin AM, Baros RGT, de Almeida FA. Assessment of the risk of coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2009; vol.49 no.6:658-669.
186. Ishimori MI, Martin R, Berman DS et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:27-33
187. O'Neil SG, S Woldman, F Bailliard, W Norman, J McEwan DA Isenberg AM Taylor, ARahman. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with systemic lupus erythematosus *An Rheum Dis* 2009;68:1478-1481.  
Ntusi N, Sever E, Lockey J, Francis JM, Piechnik SH, Ferreira VM, Mathew PM, Wordsworth PB, Neubauer S and Karamitsos TD. Abnormal myocardial perfusion correlates with impaired systolic strain and diastolic strain rate in systemic lupus erythematosus: a cardiovascular magnetic resonance study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015; 17: (Suppl 1).
188. Othman KMS and Assaf NY. Early detection of premature subclinical coronary atherosclerosis I systemic lupus erythematosus. *The Egyptian Heart Journal* (2013) 65, 281-288.
189. Khairy N , Ezzat Y, Naeem N, Taha R, Wesam R. Atherosclerosis biomarkers in female systemic lupus erythematosus patients with and without cardiovascular diseases. *The Egyptian Rheumatologist* (2017) 39, 7–12.
190. Svenungsson E, fei GZ, Jensen-Urstad K, de Faaire U, Hamsten A, Forstegard J. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003;12:454-61.  
Boucelma M, Tahmi M, Chaudet H, Drahmoune R, Bouyoucef SE, Berrah A. Assessment of myocardial perfusion in systemic lupus erythematosus. *La Revue de Médecine Interne* 30(2):119-24 · October 2008.
191. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. *J Rheumatol* (2000) 27:2372–7. 119.
192. Baharfard N, Shiroodi MK, Fotoohi F, Samangoie Sh, Asli N, Eghyesadi Araghi P, Javadi H, Semnani Sh, Amini A, Assadi M: Myocardial perfusion imaging using a technetium-99m Sestamibi in asymptomatic and low risk for coronary artery disease patients with diagnosed systemic lupus erythematosus. *Perfusion* 2010, 26(2), 151-157.  
Floris A., Piga M., MAngoni AM., Bortoluzzi A., Erre GL, Cauli A. Protective Effects of Hydroxychloroquine against Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 3424136.
193. Stojan G, Petri M [Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus](#). *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Sep; 62(3): 255–262.
194. McMahon M, Skaggs BJ, Grossman JM, Sahakian L, Fitzgerald J, Wong WK, et al. A panel of biomarkers is associated with increased risk of the presence and

- progression of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* (2014) 66(1):130–9.
195. Wilhelm A. J. Wilhelm and A. S. Major, “Accelerated atherosclerosis in SLE: mechanisms and prevention approaches,” *International Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 7, no. 5, pp. 527–539, 2012.
  196. Urowitz M. B. Urowitz, D. D. Gladman, N. M. Anderson et al., “Cardiovascular events prior to or early after diagnosis of systemic lupus erythematosus in the systemic lupus international collaborating clinics cohort,” *Lupus Science & Medicine*, vol. 3, no. 1, article e000143, 2016.
  197. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* (2003) 48(11):3159–67.
  198. Sabio J. M. Sabio, J. Vargas-Hitos, M. Zamora-Pasadas et al., “Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus,” *The Journal of Rheumatology*, vol. 36, no. 10, pp. 2204–2211, 2009.  
Tolozá SMA, Uribe AG, McGwin G, Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3947–3957.
  199. Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. SLEDAI-2K for a 30-day window. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):49-51.  
Anic F, Zuvic-Butrorac M, Stimac D, Novak S: New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J*. 2014 Oct; 55(5): 514 -519.
  200. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins lupus cohort. *Lupus* (2000) 9(3):170–5.
  201. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
  202. Sharma SK, Rathi M, Sahoo S, Prakash M, Dhir V, Singh S. Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. *Lupus*. 2016 Apr;25(5):525-31.
  203. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis. *Rheumatology* 2000;39:353-9.  
McCormack JP, Allan GM. Measuring hsCRP—an important part of a comprehensive risk profile or a clinically redundant practice? *PLoS Med*. 2010;7(2).
  204. Lagana B, Schillaci O, Tubani L, et al. Lupus carditis: evaluation with technetium-99m MIBI myocardial SPECT and heart rate variability. *Angiology* 1999 Feb;50(2):143-148.
  205. Alqaisi F, Albadrin F, Jaffery Z, et al. Prognostic predictors and outcomes in patients with abnormal myocardial perfusion imaging and angiographically insignificant coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2008 Nov-Dec;15(6):758-761.

206. Delcour KS, Khaja A, Chockalingam A, Kuppuswamy S, Dresser T. Outcomes in patients with abnormal myocardial perfusion imaging and normal coronary angiograms. *Angiology* 2009 Jun-Jul;60(3):318-321.
207. Gimelli Alessia, Giuseppe Rossi, Patrizia Landi, Paolo Marzullo, Giorgio Iervasi, Antonio L'Abbate and Daniele Rovai: Stress/Rest Myocardial Perfusion Abnormalities by Gated SPECT: Still the Best Predictor of Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE* • Vol. 50 • No. 4 • April 2009
208. Fadda S, Nassar H, Gamal SM, Al-azizi H: Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients and its relationship to disease activity and damage indices. *Z Rheumatol.* 2015; 74(6):529-32.
209. Sallai KK, Nagy E, Bodó I, Mohl A, Gergely P. Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus: the role of thrombophilic risk factors. *Scand J Rheumatol* 2007 36(3):198–205.